

Interventionelle Therapie intrakranieller arterieller Gefäßstenosen unter Verwendung von selbst-expandierbaren Wingspan™ Stents

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Stephanie Christina Löck, geb. Schindhelm
geboren am 11.05.1987 in Rodewisch

Gutachter

1. Prof. Dr. med. Thomas E. Mayer, Universitätsklinikum Jena
2. Prof. Dr. med. Jennifer Linn, Universitätsklinikum Dresden
3. Prof. Dr. med. Martin Siepmann, Universitätsklinikum Dresden

Tag der öffentlichen Verteidigung: 7.11.2016

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
Zusammenfassung	9
1 Einleitung	11
1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund und aktueller Forschungsstand	11
1.2 Grundlagen zum intrakraniellen Gefäßsystem und dessen Pathologien	15
1.2.1 Anatomische Grundlagen zur arteriellen Gefäßversorgung des Gehirns.....	15
1.2.2 Pathophysiologische Grundlagen zur Blutversorgung des Gehirns.....	18
1.2.3 Überblick über die Versorgungsareale der Hirngefäße	21
1.2.4 Nomenklatur zur Klassifikation der Gefäßabschnitte.....	21
1.3 Intrakranielle arterielle Stenosen	22
1.3.1 Epidemiologie.....	22
1.3.2 Ätiologie und Pathophysiologie.....	23
1.3.3 Lokalisationen.....	26
1.3.4 Klinische Symptomatik und Prognose.....	26
1.3.5 Diagnostische Verfahren	27
1.4 Überblick zu Therapieoptionen bei intrakraniellen Stenosen	31
1.4.1 Risikofaktorenmanagement und allgemeine Lebensstilveränderungen.....	31
1.4.2 Akute und sekundärprophylaktische medikamentöse Therapieoptionen.....	32
1.4.3 Operative Verfahren	34
1.5 Interventionelle neuroradiologische Behandlungsmethoden als therapeutische Optionen bei intrakraniellen Gefäßstenosen.....	35
1.5.1 Die perkutane transluminale Angioplastie (PTA).....	35
1.5.2 Die perkutane transluminale Stent-gestützte Angioplastie (PTAS) zur Behandlung intrakranieller Stenosen	37
1.5.3 Der Wingspan™ Stent	39
1.5.4 Komplikationsrisiken bei Anwendung der intrakraniellen Stenttherapie	42
2 Ziele der Arbeit	47
3 Methodik	49
3.1 Prozedere und Durchführung einer neuroradiologischen Intervention mit dem Wingspan™ Stent am Universitätsklinikum Jena.....	49
3.1.1 Klinisch-neurologische Untersuchung.....	49
3.1.2 Planung und Ablauf einer neuroradiologischen Intervention	49
3.1.3 Präinterventionelles klinisches Management.....	50
3.1.4 Anästhesievorbereitung	52
3.1.5 Neuroradiologischer Interventionsablauf bei intrakranieller Stent-Angioplastie am UKJ	52

3.1.6	Fallvignette einer akuten sekundärprophylaktischen PTAS mit Wingspan™ Stent bei einer symptomatischen ACI-Stenose links	54
3.1.7	Hintergründe zum modifizierten Verfahren der Stent-Angioplastie.....	59
3.1.8	Postinterventionelles klinisches Management	59
3.1.9	Methoden zur Nachbeobachtung	60
3.2	Aufbau und Struktur der Datenbank zur Dokumentation und Evaluation neuroradiologischer Interventionen	61
3.3	Recherchemethoden, Datenerfassung und -verarbeitung	62
3.3.1	Verwendete Software-Programme bei der Datenakquisition	62
3.3.2	Verwendete Score-Systeme zur Beurteilung des klinischen Verlaufs und des Risikoprofils der behandelten Patientengruppe	63
3.4	Bestimmung des technischen Erfolges einer Intervention	67
3.5	Angewandte statistische Testverfahren.....	67
4	Ergebnisse	69
4.1	Die Patientengruppe	69
4.1.1	Verteilung von Alter und Geschlecht	69
4.1.2	Aufnahmemodus und Einzugsgebiet der Neuroradiologie Jena.....	70
4.1.3	Krankengeschichte der Patienten.....	70
4.1.4	Klinische Symptomatik, Aufnahmediagnose und neurologischer Befund der stationären Aufnahmeuntersuchung	73
4.1.5	Eingesetzte bildgebende Verfahren vor Intervention	76
4.1.6	Befunde in der Bildgebung.....	76
4.1.7	Transkranielle Doppler- und Duplex-Sonographie vor Intervention.....	77
4.2	Interventionen	77
4.2.1	Interventionsindikation, Häufigkeit des Einsatzes des Wingspan™ Stents und Interventionszeitpunkt	77
4.2.2	Anatomische Lokalisation der Gefäßverschlüsse bzw. -stenosen und Grad der Stenose nach DSA.....	78
4.2.3	Verwendetes Material und Prozedere der Interventionen.....	80
4.2.4	Technischer Erfolg der Stent-Angioplastie.....	81
4.2.5	Technische Komplikationen bei Intervention.....	82
4.2.6	Extrakranielle Blutungskomplikationen	83
4.2.7	Sonstige Komplikationen bei Intervention	83
4.2.8	Neurologische Komplikationen nach Intervention	83
4.3	Verlauf nach Intervention	90
4.3.1	Komplikationen während des Aufenthaltes auf Intensivstation	90
4.3.2	Neuroradiologische Therapieempfehlungen zur Thrombozytenaggregationshemmung nach Intervention	91

4.3.3	Neuroradiologische Empfehlungen zur Kontrolldiagnostik nach Intervention	92
4.3.4	Aufenthaltsdauer auf Intensivstation und stationäre Weiterbehandlung	92
4.3.5	Entlassungsmodus.....	93
4.4	Postinterventionelles Outcome und Behandlungsergebnisse	93
4.4.1	Vergleich NIHSS und mRS vor und nach Intervention.....	93
4.4.2	Analyse möglicher Einflussfaktoren auf das Outcome der Patienten.....	95
4.4.3	Nachbeobachtungszeitraum und Nachuntersuchungsmethoden zur Detektion neuer Gefäßpathologien, neuer Infarktareale und Rezidivstenosen	98
4.4.4	Detektierte In-Stent Restenosen bei Einsatz des Wingspan™ Stents.....	99
4.4.5	Einflussfaktoren auf das Auftreten von In-Stent Restenosen	101
4.4.6	Schlaganfallrisiko und Nachuntersuchungen zur Apoplexdetektion.....	102
4.4.7	Überlebensanalyse und Analyse der Gesamtmortalität nach Intervention innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes.....	103
5	Diskussion	105
5.1	Vergleich zwischen den aktuellen Anwendungsempfehlungen der FDA zum Wingspan™ Stent und der klinischen Praxis in Jena.....	105
5.2	Modifiziertes Verfahren der Stent-Angioplastie mit dem Wingspan™ Stent in Jena – eine praktikable interventionelle Technik?.....	108
5.3	Mögliche Nachteile des Designs des Wingspan™ Stents.....	112
5.4	Ist eine erfolgreiche Schlaganfallprophylaxe durch PTAS möglich?	114
5.5	In-Stent Restenosen nach Applikation unbeschichteter Stents - eine Problembetrachtung....	123
5.6	Akute Schlaganfallbehandlung mittels PTAS als Einsatzgebiet des Wingspan™ Stents?	127
5.7	Analyse verschiedener Einflussfaktoren auf die Auswertungsergebnisse inklusive kritischer Betrachtung der Methodik	129
5.8	Das Ende der intrakraniellen Stenttherapie? Was bringt die Zukunft?	132
6	Schlussfolgerungen	136
	Literatur- und Quellenverzeichnis	138
	Anhang	149
A	Standard Operating Procedure „Bildgebung bei V.a. akuten ischämischen Schlaganfall“ der Klinik für Neurologie und der Sektion Neuroradiologie des UKJ (Stand 10.07.2011)	149
B	Standard Operating Procedure zur Behandlung von Stenosen der A. carotis interna (Neuroradiologie, Gefäßchirurgie, Neurologie - UK Jena), Stand 10.07.2011	150
C	Standard Operating Procedure zur endovaskulären Rekanalisation von intrakraniellen Gefäßverschlüssen (Klinik für Neurologie/ Sektion Neuroradiologie/ ZNA/ ZAI), Stand 12/2011	153
D	Angiographie-/Interventionsprotokoll Neuroradiologie/IDIR	156
	Abbildungsverzeichnis	158
	Tabellenverzeichnis	159

Lebenslauf	160
Danksagung	162
Ehrenwörtliche Erklärung	163

Abkürzungsverzeichnis

A.	lateinisch Arteria = Arterie
Aa.	lateinisch Arteriae = Arterien
ACA	Arteria cerebri anterior
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACoA	Arteria communicans anterior
ACoP	Arteria communicans posterior
ACP	Arteria cerebri posterior
ASL	Arterial Spin Labeling
ASS	Acetylsalicylsäure
atm	Druckeinheit = physikalische Atmosphäre
AV	Arteria vertebralis
BA	Arteria basilaris
BDNR	Berufsverband Deutscher Neuroradiologen
BMI	Body-Mass-Index
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CBF	cerebral blood flow = Maß für die Blutversorgung des Gehirns in einer bestimmten Zeiteinheit
cCT	kraniale CT
CT	Computertomographie
CTA	computed tomography angiography = CT-Angiographie
DES	drug-eluting Stent = medikamentös beschichteter Stent
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGNR	Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie
DLZ	Durchleuchtungszeit
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DSG	Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft
EKG	Elektrokardiogramm
ESRS	Essen Stroke Risk Score
F	French = Maß für den äußeren Umfang von Kanülen und Kathetern
FDA	Food and Drug Administration

fMRT	funktionelles MRT
HWK	Halswirbelkörper
IAS	interatriales Septum
I.E.	Internationale Einheiten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISR	in-stent restenosis = In-Stent Restenose = Rezidivstenose
ITS	Intensivstation
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
M.	lateinisch Musculus = Muskel
MRA	Magnetresonanztomographie
mRS	modified Rankin Scale = modifizierte Rankin Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
NIH	National Institutes of Health
NIHSS	NIH-Stroke Scale = NIH-Schlaganfall-Skala
NSTEMI	non-ST segment elevation myocardial infarction =Nicht-ST Hebungsinfarkt, Herzinfarkt ohne ST-Streckenveränderung im Elektrokardiogramm
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PFO	persistierendes Foramen ovale
PTA	Perkutane transluminale Ballon-gestützte Angioplastie
PTAS	Perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage
SAB	Subarachnoidalblutung
STEMI	ST-elevation myocardial infarction =ST-Hebungsinfarkt, Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung im Elektrokardiogramm
SOP	standard operating procedure
TEA	Thrombendarteriektomie
TEE	transösophageale Echokardiographie
TIA	transitorische ischämische Attacke
UKJ	Universitätsklinikum Jena

Zusammenfassung

In der kaukasischen Bevölkerung sind etwa 5-10% der Schlaganfälle ursächlich intrakraniellen Stenosen zuzuschreiben. In der WASID Studie wurde eine Zweijahreswahrscheinlichkeit zwischen 17 und 20% beschrieben, bei bereits symptomatisch gewordener intrakranieller Stenose unter medikamentöser Behandlung ein erneutes ischämisches Schlaganfallereignis zu erleiden (Chimowitz et al. 2005). Das erhöhte Rezidivrisiko von Schlaganfällen bei dieser Gefäßpathologie stellte einen Anreiz zur Suche nach alternativen, interventionellen Therapieoptionen dar. Diverse Studien unterstrichen nach Einführung der intrakraniellen Stentgestützten Angioplastie die technische Anwendungssicherheit der genutzten Devices. An prospektiven randomisierten kontrollierten Studienergebnissen mangelte es jedoch. Im Jahr 2015 stellen sich nach Veröffentlichung der Studienergebnisse von SAMMPRIS (Derdeyn et al. 2014) und VISSIT (Zaidat et al. 2015) sowie von kritischen Stellungnahmen (IQWiG 2014, IQWiG 2015a) Fragen hinsichtlich der besten therapeutischen Vorgehensweise zur Sekundärprophylaxe neurologischer Defizite bei symptomatischen hochgradigen intrakraniellen Stenosen unter Orientierung an einem möglichst guten Outcome der Patienten.

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der retrospektiven Analyse der klinischen Anwendung des Wingspan™ Stents. Zwischen 2008 und 2012 wurden in der Abteilung für Neuroradiologie am Universitätsklinikum Jena insgesamt 44 Patienten mit bilddiagnostisch nachgewiesenen intrakraniellen Stenosen in 45 Interventionen mit insgesamt 51 Wingspan™ Stents behandelt. Die häufigsten vorliegenden Gefäßrisikofaktoren in der Patientengruppe waren Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum und Diabetes mellitus Typ II. In 8 Fällen war eine transitorische ischämische Attacke (TIA) und in 35 Fällen ein bilddiagnostisch gesicherter Schlaganfall das zusätzlich zur intrakraniellen Stenose aufgetretene symptomatische Ereignis, das zur Indikationsstellung beitrug. In nur 2 Fällen wurden asymptomatische Stenosen interventionell behandelt. Der durchschnittliche Stenosegrad lag vor Intervention bei 75,5% im anterioren sowie bei 81,1% im posterioren Stromgebiet (Spannbreite Stenosegrad 50-100%). Wingspan™ Stents wurden am häufigsten mit einer Rate von 66,7% im vorderen Stromgebiet eingebracht. Einen wichtigen Parameter zur Einschätzung der Effektivität der interventionellen Prozedur stellte der technische Erfolg dar, welcher in 90,2% aller Stent-Applikationen erreicht werden konnte. Auf eine Vordilatation mittels Ballon-Angioplastie vor dem Einbringen des Stents wurde in 90,2% der Fälle verzichtet. In 33,3% der Fälle war bereits die alleinige Stent-Applikation technisch erfolgreich. Mit 66,7% erfolgte in der Mehrzahl der Interventionen eine Nachdilatation des einliegenden Stents mittels Ballon-Katheter in gleicher Sitzung als modifizierte Anwendungsprozedur. Die verblie-

bene Residualstenose bei Stent-Angioplastien mit Ballonnachdilatation war signifikant geringer als bei Interventionen ohne Ballonnachdilatation ($p=0,002$). Durch die Stent-Angioplastie wurde eine signifikante Reduktion des präinterventionellen Stenosegrades im Mittel um 52,2% erzielt ($p<0,0001$). Die Residualstenose innerhalb des Stentlumens nach Intervention lag im Durchschnitt bei 25,2%. Bei 15,6% der Interventionen traten technische Schwierigkeiten während der Intervention auf, die alle im Zusammenhang mit der Nachdilatation der Stents standen. Folgende Komplikationen im Rahmen der Interventionen wurden detektiert: 8,9% intrakranielle Gefäßdissektionen, 4,4% periinterventionelle akute thrombotische Gefäßverschlüsse sowie 2,2% intrakranielle Blutungskomplikationen. Mithilfe der NIH-Stroke Scale (NIHSS) und der modified Rankin Scale (mRS) wurden die dokumentierten klinisch-neurologischen Untersuchungsbefunde der Patienten retrospektiv eingeordnet, um eine Einschätzung zur Auswirkung der Intervention auf das individuelle Outcome zu ermöglichen. Es zeigte sich sowohl eine signifikante Abnahme des mRS-Wertes ($p=0,0005$) als auch des NIHSS-Wertes ($p=0,0002$) bei Entlassung im Vergleich zum Symptomzeitpunkt. In 46,9% aller postinterventionell durchgeführten Kontrollbildgebungen fanden sich neue infarktverdächtige Auffälligkeiten. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten eines periprozeduralen Infarktes und hohen präinterventionellen NIHSS-Werten ($p=0,002$) sowie hohen mRS-Werten ($p=0,012$) zum Symptomzeitpunkt. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 37,4% kam es zu periprozeduralen Infarktereignissen innerhalb des 30-Tage-Intervalls nach Intervention. Bei Berücksichtigung von periprozeduralen und nachstationären Infarkten ergaben sich folgende Wahrscheinlichkeiten für das Infarktaufreten nach Intervention: 38,9% in 3 Monaten, 49,1% in 12 Monaten, 57,6% in 24 Monaten. In-Stent Restenosen, mit einer Lumeneinengung von über 50% des Stentlumens, stellen eine Langzeitkomplikation der Stent-Angioplastien dar. Es wurden die folgenden In-Stent Restenoseraten nach Intervention bestimmt: nach 30 Tagen 4,8%, nach 3 Monaten 14,6%, nach 6 Monaten 37,4%, nach 12 Monaten 79,1%, nach 24 Monaten 100%. Die Wahrscheinlichkeit, in den angegebenen Intervallen nach Intervention zu versterben, betrug: nach 30 Tagen 4,8%, nach 3, 12 sowie 24 Monaten 7,4% und nach 5 Jahren 14%. Als Fazit muss der hohe Stellenwert von medikamentösen sekundärprophylaktischen Maßnahmen sowie die Behandlungsnotwendigkeit vaskulärer Risikofaktoren im klinischen Management von hochgradigen symptomatischen intrakraniellen Stenosen betont werden. Der Einsatz der intrakraniellen Stenttherapie sollte als Behandlungsoption hochgradiger intrakranieller Stenosen, die trotz optimaler medikamentöser Therapie zu rezidivierenden ipsilateralen Infarkten führen; bei hämodynamischen Infarktmustern; bei dissektionsbedingten Stenosen und bei akuten Gefäßverschlüssen, die auf systemische Lyse und lokale Rekanalisationsmaßnahmen refraktär sind, weiter überprüft werden.

1 Einleitung

1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund und aktueller Forschungsstand

Eine der wichtigsten Studien zur Begründung der Notwendigkeit der Suche nach interventionellen neuroradiologischen Therapiemethoden bei symptomatischen hochgradigen intrakraniellen Gefäßstenosen stellt die WASID Studie, der Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial, dar (Chimowitz et al. 1995). In dieser zeigte sich für Patienten mit rein medikamentös behandelten intrakraniellen Gefäßstenosen mit 70-99% Stenosegrad ein 18%-iges Einjahresrisiko, ein Schlaganfallereignis zu erleiden. Folgend wurde der Einsatz verschiedener Stent-Devices für diese Behandlungsindikation in zumeist retrospektiven Single- und Multi-Center-Studien hinsichtlich der technischen Durchführbarkeit, des Behandlungserfolgs in Bezug auf die Prävention von Schlaganfällen, des Auftretens periprozeduraler Komplikationen sowie des Auftretens von Rezidivstenosen innerhalb von Gefäßabschnitten mit einliegendem Stent evaluiert (Vajda et al. 2010, Shin et al. 2013). In die Zulassungsstudie des Wingspan™ Stents wurden 129 Patienten mit 70-99%-iger intrakranieller Stenose eingeschlossen, welche zusätzlich zur Stent-Angioplastie täglich zwischen 81 und 325mg ASS sowie 75mg Clopidogrel innerhalb von 4 bis maximal 12 Wochen nach Intervention erhielten. Die Stent-Angioplastie konnte bei 96,7% der Patienten technisch erfolgreich durchgeführt werden. Der mittlere Stenosegrad lag vor Intervention bei 82% und postinterventionell bei 20%. In dieser Untersuchung ergab sich für einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten eine Rate von 14,0% hinsichtlich Schlaganfall, intrazerebraler Blutung oder Tod innerhalb von 30 Tagen sowie von ipsilateralen Schlaganfällen mehr als 30 Tage nach Intervention. Eine Rezidivstenose in der Kontrollangiographie, definiert als Stenosegrad $\geq 50\%$, zeigte sich in 25% der Fälle mit erfolgter Nachuntersuchung (Zaidat et al. 2008).

Mit Aufnahme der Doktorarbeit im Jahr 2008 lag noch keine randomisierte kontrollierte prospektive Studie bezüglich der interventionellen intrakraniellen Stenttherapie im Vergleich mit medikamentöser Therapie zur Sekundärprophylaxe von Schlaganfällen bei bestehenden intrakraniellen Stenosen vor. In verschiedenen Veröffentlichungen zeigten sich positive Ergebnisse im Hinblick auf den Benefit einer endovaskulären Therapie mit selbst-expandierbaren intrakraniellen Wingspan™ Stents unter dem Ziel der Sekundärprophylaxe von neuerlichen neurologischen Defiziten. Zu solch einem positiven Resultat gelangte auch die Wingspan™ Study, welche eine Rate von nur 4,4% an ipsilateralen Schlaganfällen und Todesfällen innerhalb von 30 Tagen aufwies und eine deutliche Reduktion des Stenosegrades nach Stent-Angioplastie belegte (Bose et al. 2007). Doch bereits in einem systematischen Review zum Outcome nach Stentbehandlung intrakranieller Stenosen wurde in der Zusammenfassung be-

tont: „Die Stentsetzung in intrakraniellen Gefäßen ist technisch machbar und besitzt eine hohes Potential an Durchführungserfolg. Nachteilige Effekte und Komplikationen traten meist innerhalb der ersten Wochen nach Intervention auf und variierten stark je nach Behandlungszentrum und Lokalisation der behandelten Gefäßpathologie.“ Ebenfalls wurde auf das mit einem Stenteinsatz verbundene Problem einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein Auftreten von In-Stent Restenosen hingewiesen und der Vergleich mit rein medikamentösen Behandlungsoptionen im Rahmen einer Studie favorisiert (Gröschel et al. 2009). Auch die Sektion für Neuroradiologie am Universitätsklinikum in Jena setzte sich das Ziel, ab 2008 Behandlungsergebnisse bei Verwendung des Wingspan™ Stents genauer zu evaluieren, womit sich die vorliegende Dissertationsschrift befasst.

2011 sollte mit Veröffentlichung der vorläufigen Ergebnisse der SAMMPRIS Studie die seit Jahren bestehende Diskussion bezüglich des Nutzens der interventionellen Schlaganfallprophylaxe mittels Stent-Angioplastie zur Verhinderung erneuter Schlaganfallereignisse neuen Zündstoff erhalten (Chimowitz et al. 2011). In dieser prospektiven und randomisierten Studie wurde die Schlaganfallwahrscheinlichkeit bei Patienten mit einer intrakraniellen Stenose von 70-99% und einer vorausgegangenen, durch diese Gefäßengstelle verursachten Symptomatik, wie TIA oder Schlaganfall, untersucht. Es wurden Patienten hinsichtlich unterschiedlicher Behandlungsprozeduren verglichen. Eine Gruppe wurde interventionell mit Wingspan™ Stents und medikamentöser Thrombozytenaggregationshemmung behandelt, während die andere Gruppe eine alleinige medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung erhielt. Die medikamentöse Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen mit täglich 325mg Aspirin (ASS) und 75mg Clopidogrel für einen Zeitraum von 90 Tagen. Primäre Endpunkte der Untersuchung stellten Tod oder Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen nach Studieneinschluss bzw. nach Behandlung dar. Es erfolgte im April 2011 ein Studienabbruch nach Einschluss von 451 Patienten, da sich für die Patientengruppe, die eine Stent-Angioplastie erhielt, innerhalb von 30 Tagen mit 14,7% eine signifikant ($p=0,002$) höhere kombinierte Schlaganfall- und Todesrate im Vergleich zur rein medikamentös behandelten Gruppe mit einer Rate von 5,8% ergab. Die Einjahreswahrscheinlichkeit für einen Schlaganfall wurde in der Gruppe mit Stent-Angioplastie mit 20,0% bestimmt und lag in der Gruppe mit rein medikamentöser Behandlung mit 12,2% signifikant niedriger. Diese Resultate lösten eine Welle von Diskussionen, Stellungnahmen und neuen Analysen in Bezug auf den Einsatz des Wingspan™ Stents aus (Leung et al. 2011, Abou-Chebl und Steinmetz 2012, Kühn und Grunwald 2012). Eine humorvolle Auseinandersetzung mit diesem Thema zeigt die Karikatur in Abbildung 1.



Abbildung 1: Karikatur nachempfunden aus der Zeitschrift “Radiologe” publiziert am 01.02.2012 unter dem Titel „Besteht Hoffnung für die Stent-Angioplastie?“.

2012 schränkte die Food and Drug Administration (FDA) nach Analyse der Basisdaten zur SAMMPRIS Studie die Indikationskriterien für den Wingspan™ Stent ein (FDA 2012). Auch in Deutschland bedingten die Ergebnisse der SAMMPRIS Studie im September 2014 eine kritische Einschätzung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Einsatz intrakranieller Stenttherapie (IQWiG 2014). Das IQWiG schloss seine Stellungnahme mit dem Fazit, dass bei der Behandlungsmethode Ballon-Angioplastie mit Stentteanlage (PTAS) gegenüber einer alleinigen medikamentösen Behandlung ein größeres Schadenspotential für den Patienten, verbunden mit der erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schlaganfalls nach Intervention, besteht und eine Anwendung der intrakraniellen Stent-Devices nicht empfohlen wird. Daraufhin wurde im Oktober 2014 ein gemeinsames Positionspapier des Berufsverbandes Deutscher Neuroradiologen (BDNR), der Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR), der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) veröffentlicht, in dem für eine detaillierte Betrachtung dieser Behandlungsmethode appelliert wurde (Fiehler et al. 2014). Speziell wurde auf die schwierige Übertragbarkeit der amerikanischen Studienergebnisse auf die Anwendungspraxis in deutschen Kliniken Wert gelegt, denn es lassen sich sowohl hinsichtlich des medikamentösen Vorgehens als auch in der Selektion der für diese Behandlungsmethode vorgesehenen Patienten deutliche Unterschiede zum Vorgehen innerhalb der Studie finden. So ist es in Deutschland weitestgehend Konsens, erst bei rezidivierenden Symptomen und auch Progredienz des Stenosegrades trotz bestehender medikamentöser Thrombozytenaggregationshemmung ein interventionelles therapeutisches Vorgehen zu diskutieren. Auch besteht hierzulande die prophylaktische Thrombozytenaggregationshemmung häufig in der täglichen

Monotherapie mit ASS 100mg, wenn zusätzliche kardiovaskuläre Komorbiditäten fehlen. Dies stellt eine deutlich niedrigere Dosis dar, als in der SAMMPRIS Studie verwendet wurde. Auch das IQWiG erwähnte, dass eine duale Plättchenhemmung bestehend aus der Gabe von ASS und Clopidogrel in Deutschland nicht für die Sekundärprophylaxe eines Schlaganfalls zugelassen ist und in Deutschland entsprechende Studien zu einem solchen Vorgehen fehlen. In der Stellungnahme der Interessenvertretungen von Neuroradiologen und Neurologen wurde betont, dass speziell bei akuten Gefäßverschlüssen aufgrund intrakranieller Stenosen Stent-Angioplastien mit der Indikation der akuten Gefäßeröffnung notwendig sind. Auch bei hämodynamischen Infarktmustern, welche durch hochgradige Stenosen bedingt sind, ist der Einsatz von Stent-Angioplastien, neben Ballon-Angioplastien, die oft einzig verbleibende Therapieoption. Dies gilt ebenso für Patienten mit wiederkehrenden Infarkten aufgrund symptomatischer intrakranieller Stenosen mit bereits medikamentös optimierter Behandlung, d.h. der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern sowie bei entsprechenden Risikofaktoren mit medikamentöser antihypertensiver Behandlung und/oder der Einnahme eines Statins. Jedoch war auch hier das Fazit der Autoren, dass weitere Studien zur Prüfung der Sicherheit und des Benefits von interventionellen Therapien notwendig sind. Mit der Bekanntgabe des Abbruchs der VISSIT Studie (Zaidat et al. 2015) gab das IQWiG am 18.06.2015 eine Pressemitteilung zu seinem Arbeitspapier von Mai 2015 heraus, dass wiederum ein Beweis ergangen sei, dass intrakranielle Stents in Kombination mit gerinnungshemmenden Medikamenten signifikant häufiger zu Schlaganfällen geführt hätten als die alleinige medikamentöse Behandlung und es somit keinen Anhaltspunkt für den Nutzen einer intrakraniellen PTAS gebe (IQWiG 2015b). In dem Arbeitspapier (IQWiG 2015a) wurde postuliert, dass es anhand der durchgeführten Literaturrecherche keine Anhaltspunkte dafür gebe, dass die Studienergebnisse von SAMMPRIS und VISSIT nicht auch auf den Einsatz der Stents bei der Akutbehandlung in Deutschland, d.h. einer Intervention in Folge akuter neurologischer Ereignisse in den letzten 48 Stunden, übertragbar seien. Auch betreffe diese Indikation der akut durchgeführten Interventionen nur einen sehr kleinen Anteil am intrakraniellen Einsatz von Stents. Dies bietet Stoff für weitere Diskussionen unter dem Ziel, eine möglichst sichere, am Patientenwohl orientierte Therapie anzubieten. All dies unterstreicht die Aktualität der hier vorliegenden monozentrischen retrospektiven Betrachtung zur Anwendung des Wingspan™ Stents innerhalb der Abteilung für Neuroradiologie des Uniklinikums Jena in den Jahren 2008 bis 2012.

1.2 Grundlagen zum intrakraniellen Gefäßsystem und dessen Pathologien

1.2.1 Anatomische Grundlagen zur arteriellen Gefäßversorgung des Gehirns

Die linke Herzkammer pumpt das sauerstoffreiche Blut, welches zur Versorgung des Gehirns benötigt wird, über die Aorta ascendens und den Arcus aortae zum rechts gelegenen Truncus brachiocephalicus. Dieser verzweigt sich in die Arteria carotis communis dextra und die A. subclavia dextra. Folgt das Blut dem weiteren bogenförmigen Verlauf des Arcus aortae nach links, gelangt es nach dem Abgang des Truncus brachiocephalicus in die benachbarte Arteria carotis communis sinistra und die sich anschließende Arteria subclavia sinistra. Die beidseits angelegten Aa. subclaviae ziehen entlang der kranialen Pleurakuppeln, bevor sie zwischen Musculus scalenus anterior und Musculus scalenus medius hindurchziehen und jeweils als eine ihrer Äste die Arteria vertebralis abgeben. Die Vertebralarterien ziehen beidseits durch die Foramina transversaria vom sechsten bis zum ersten Cervikalwirbel. Zwischen Atlas und Axis legen sie sich dorsal um die Massa lateralis des Atlas, bevor sie in den subarachnoidalen Raum eintreten und um den Hirnstamm herum nach ventral und kranial ziehen. Nach dem Durchtritt durch das Foramen magnum vereinigen sich Arteria vertebralis dextra und sinistra in der Schädelhöhle zur Arteria basilaris und speisen somit das hintere Stromgebiet des Gehirns.

Im Halsbereich verlaufen die Karotiden innerhalb einer Faszienhülle, der Vagina carotica, entlang des Musculus sternocleidomastoideus. Folgt man dem Verlauf weiter, trifft man in Höhe des vierten Cervicalwirbels auf das Trigonum caroticum, welches seine muskuläre Begrenzung durch den M. sternocleidomastoideus, den Venter superior des M. omohyoideus und den Venter posterior des M. digastricus erhält. Innerhalb des Trigonums erfolgt jeweils auf beiden Seiten die Teilung der Arteria carotis communis in ihre zwei Äste. Eine vereinfachte Darstellung des Verlaufes von A. vertebralis und den Karotiden ist in Abbildung 2 zu sehen.

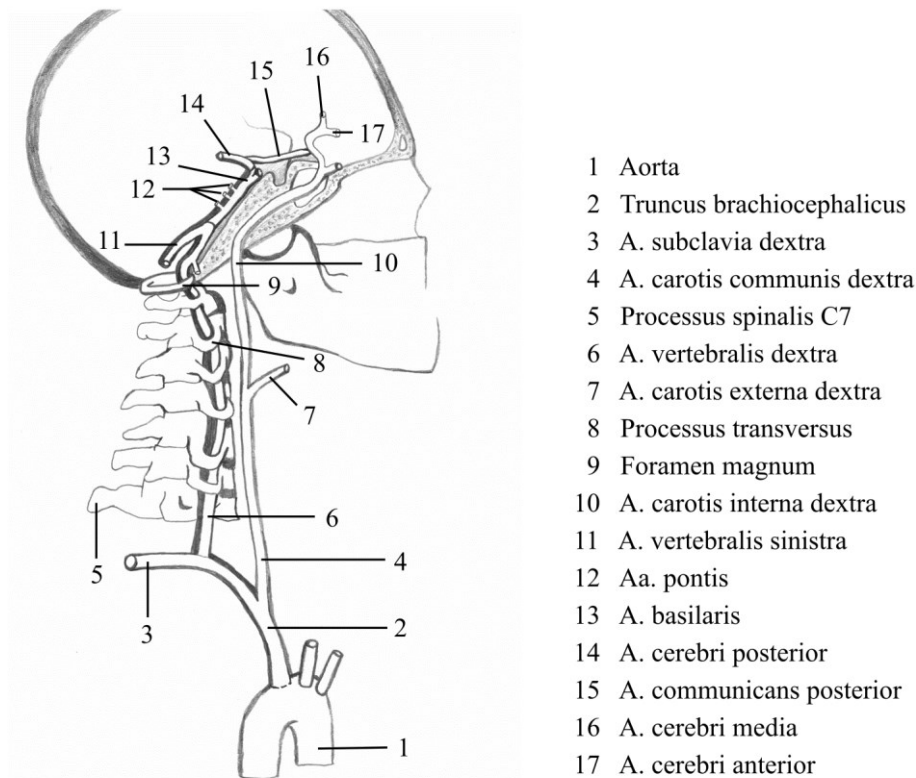


Abbildung 2: Seitenansicht zum extraduralen Verlauf der zuführenden Hirnarterien (A. vertebralis dextra und A. carotis communis dextra), nachempfunden dem Neuroanatomie-MalAtlas Tafel 9-2 (Diamond et al. 2003).

Die Arteria carotis interna stellt meist den posterioren Abgang dar, während die Arteria carotis externa meist anterior zieht. Der Versorgung des vorderen Hirnstromkreises dienen hierbei die beidseitigen Arteriae carotides internae, welche gen Schädelbasis verlaufen und sich erst im Schädelinneren weiter verzweigen. Der Eintritt der beiden Gefäße in die Schädelhöhle erfolgt durch den jeweiligen Canalis caroticus. Von dort ziehen sie entlang des Sinus cavernosus, in dessen Nähe sie den s-förmigen Karotissiphon bilden. Das Anfangssegment der Arteria carotis interna gilt als vulnerable Region für die Entstehung atherosklerotischer Plaques, die zu Gefäßeinengungen und nach Plaquerupturen zu Embolien mit konsekutiven Hirninfarkten führen können.

In der mittleren Schädelgrube erfolgt die Aufzweigung in die jeweilige Arteria ophthalmica, die Arteria cerebri media, die Arteria cerebri anterior und die A. communicans posterior. (Bähr und Frotscher 2009, Szalay 2011). Der intrakranielle Verlauf der ACI wird schematisch in Abbildung 3 wiedergegeben.

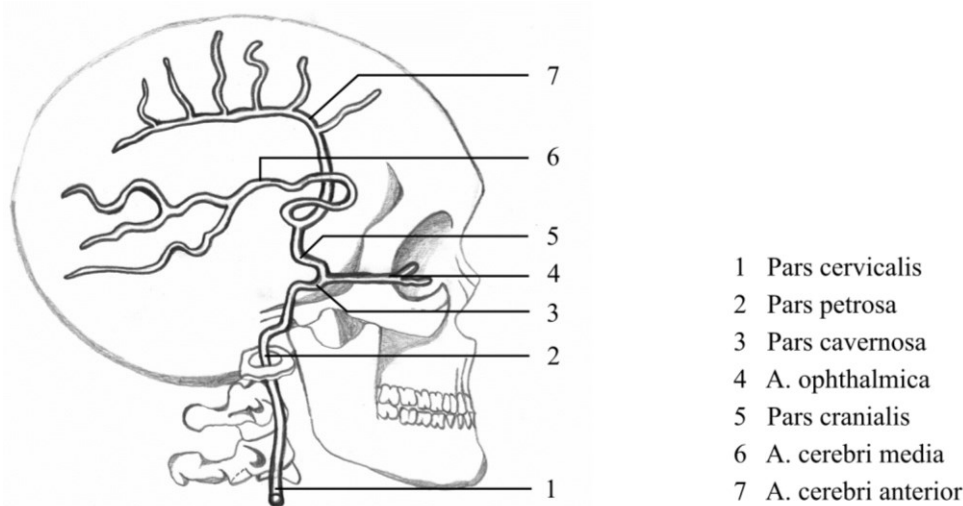
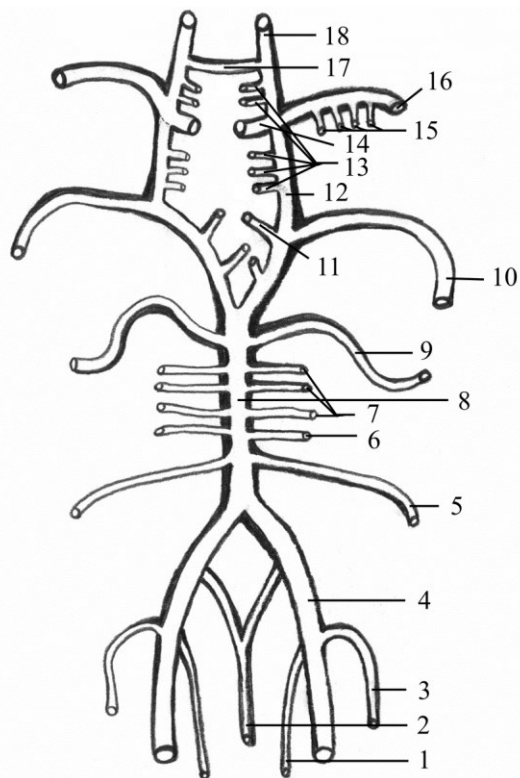


Abbildung 3: Der intrakranielle Verlauf der A. carotis interna, Zeichnung nach dem Neuroanatomie-MalAtlas Tafel 9-1 (Diamond et al. 2003).

Die A. cerebri media bildet die direkte Fortsetzung der A. carotis interna, was Erklärung für eine häufige Einschwemmung von thrombotischem Material in der Arteria cerebri media bietet, welches ausgehend von Plaquerupturen im Bereich arteriosklerotisch veränderter Gefäßwände der Arteria carotis interna mit dem arteriellen Blutstrom weitergetragen wird.

Der Circulus arteriosus cerebri (Abbildung 4) wird auch als Circulus arteriosus Willisii bezeichnet. Durch diesen Anastomosenkreis von arteriellen Gefäßen im Bereich der Schädelbasis ist der Blutfluss aus der rechten und linken A. carotis interna mit dem aus den beidseitigen Vertebralarterien und in die A. basilaris mündenden Blutstrom verbunden. Die A. communicans anterior verbindet die beiden Stromgebiete der Aa. carotides internae und über die Aa. communicantes posteriores erfolgt der Kurzschluss zwischen Vertebralis- und Carotis-Interna-Stromgebiet. Der Kreislauf des Circulus arteriosus cerebri bietet den Vorteil, dass andere zuführende Gefäße des Kreissystems die Blutversorgung des entsprechenden Gehirnsareals kompensatorisch übernehmen können, wenn es zu einer langsam fortschreitenden Gefäßeinengung mit Minderdurchblutung einer der drei zuführenden Arterien kommt und somit hämodynamische Infarkte nicht sofort auftreten. Hierdurch wird es auch erklärbar, dass eine über Jahre langsam voranschreitende Einengung der A. carotis interna, im Weiteren als Stenose bezeichnet, dennoch lange Zeit völlig symptomfrei bleiben kann, solange die Blutzufuhr der entsprechenden Versorgungsareale ausreichend über Kollateralen gewährleistet wird. Jedoch wurden auch zahlreiche anatomische Varianten und pathologische Besonderheiten im Zusammenhang mit dem Anastomosensystem des Circulus arteriosus cerebri beschrieben. So stellen bspw. die Aa. communicantes als Verbindungsstücke zwischen den Hemisphären sowie dem hinteren und vorderen Stromgebiet Prädilektionsstellen für Gefäßwandveränderungen wie Aneurysmata dar (Martin 2011).



- 1 A. spinalis posterior
- 2 A. spinalis anterior
- 3 A. cerebelli inferior posterior
- 4 A. vertebralis
- 5 A. cerebelli inferior anterior
- 6 A. labyrinthi
- 7 Aa. pontis
- 8 A. basilaris
- 9 A. cerebelli superior
- 10 A. cerebri posterior
- 11 Zentralarterie
- 12 A. communicans posterior
- 13 Zentralarterien
- 14 A. carotis interna
- 15 Aa. lenticulostriatae
- 16 A. cerebri media
- 17 A. communicans anterior
- 18 A. cerebri anterior

Abbildung 4: Der Circulus arteriosus cerebri, Darstellung basierend auf einer Abbildung im Neuroanatomie-MalAtlas Tafel 9-3 (Diamond et al. 2003).

Weiterhin ist bekannt, dass es eine Anastomosierung zwischen intra- und extrakraniellen Gefäßen bei Engstellen hirnvorsorgender Gefäße geben kann. So können sich Externa- Interna-Kollateralen ausbilden, sodass bei einer A.-carotis-interna-Stenose über die Äste der A. carotis externa und folgend die A. angularis ein retrograder Zustrom zum vorderen Stromgebiet über die A. ophthalmica erfolgen kann. Auch bei Stenosen der A. vertebralis können sich Externa-Vertebralis-Kollateralen über die A. occipitalis ausbilden. Weitere Anastomosierungen sind zwischen A. cerebri anterior und A. cerebri posterior durch Balkenarterien sowie deren Anastomosierung mit leptomeningealen Ästen, die aus der A. cerebri media gespeist werden, bekannt (Bähr und Frotscher 2009).

1.2.2 Pathophysiologische Grundlagen zur Blutversorgung des Gehirns

Das menschliche Gehirn bedarf unter Ruhebedingungen einer Durchblutung von ungefähr 50ml Blut je 100g Hirngewebe und Minute, um einen Sauerstoffbedarf von ca. 3ml Sauerstoff pro 100g Hirngewebe pro Minute sicherzustellen. Das Gehirn allein benötigt 15% der Energie des Gesamtorganismus und kann neben Glucose zusätzlich Ketonkörper zur Energiegewinnung nutzen. Es verfügt jedoch über keine Glucose- und Sauerstoffreserven und ist demzufolge auf eine gleichmäßig hohe Durchblutung angewiesen. Bemerkenswert ist dabei, dass die lokale Durchblutung und der Sauerstoffbedarf in Bereichen mit grauer Substanz bis zu 4-fach höhere Werte als in Arealen mit weißer Substanz erreichen. Durch Aktivierung der verschie-

denen Hirnareale steigt deren Durchblutung an, um den erhöhten Sauerstoff- und Nährstoffbedarf zu decken (Deetjen et al. 2005).

Derartige Phänomene nutzt man in der modernen bildgebenden Diagnostik wie funktionellen MRT (fMRT) zur Darstellung von Gehirnaktivierung und bei Arterial-Spin-Labeling-Techniken (ASL) zur direkten Perfusionsdarstellung des Gehirns (BIC 2006).

Über Widerstandsgefäße mit glatter Muskulatur erfolgt die Regulierung der Hirndurchblutung über funktionsabhängige (Kalium) und stoffwechselabhängige Faktoren (Protonen und Adenosin). Hohe lokale Konzentrationen an Kalium, Protonen und Adenosin bedingen eine Hirngefäßdilatation und damit eine Steigerung der lokalen Hirndurchblutung.

Weiterhin ist die Hirndurchblutung dem Einfluss der konstriktorisch wirkenden sympathischen Innervation der Blutgefäße unterworfen sowie einer mäßig dilatatorischen Komponente durch Stickstoffmonoxidfreisetzung aus dem Gefäßendothel. Zusätzlich kann über den Blutstrom und die damit verbundene Scherkrafteinwirkung auf das Gefäßendothel eine Dilatation von Gefäßabschnitten erzeugt werden. Ein Viskositätsanstieg des Blutes bedingt eigentlich eine sinkende Durchblutung, welche unter physiologischen Bedingungen durch Vasodilatation im entsprechenden Gefäßbereich ausgeglichen werden kann. Das Prinzip der Autoregulation der Hirndurchblutung bedingt eine Konstanz der Durchblutung bei wechselnden Perfusionsdrücken. Der zerebrale Perfusionsdruck, definiert als Differenz aus mittlerem arteriellem Blutdruck und intrakraniell Druck, mit dem das Gehirn perfundiert wird, nimmt Einfluss auf die Gefäßreaktion der Hirngefäße. Zusätzlich kann über den Bayliss-Effekt, einer Kontraktion glatter Gefäßmuskelzellen bei einer durch Blutdrucksteigerung induzierten Gefäßdehnung, der Blutfluss konstant gehalten werden (Schmidt und Lang 2007).

Auch der Kohlendioxidpartialdruck wirkt sich auf die Gefäßweite aus. So bedingt Hypokapnie eine Vasokonstriktion der Hirngefäße und umgekehrt eine Hyperkapnie eine Vasodilatation (van Beek et al. 2008).

Weiterhin bedeutsam ist, dass Hirnarterien funktionelle Endarterien darstellen, deren kollaterale Blutversorgung zur Kompensation plötzlicher Gefäßverschlüsse nicht ausreichend ist. Im Fall einer Ischämie, d.h. einer Mangeldurchblutung bspw. in Folge eines akuten Gefäßverschlusses, kann die Minderversorgung der Neurone im Versorgungsgebiet mit Sauerstoff und Substraten neurologische Ausfallerscheinungen und somit das klinisch symptomatische Bild eines Schlaganfalls bedingen (Deetjen et al. 2005). Dabei gilt: Die Ausfälle sind umso ausgeprägter, je weiter proximal sich der Verschluss der Arterie befindet und je geringer die Kollateralversorgung ausgebildet ist. Bei Störungen der Hirndurchblutung tritt zunächst eine reversible Störung des Funktionsstoffwechsels auf. Das bedeutet, der erforderliche Blutbedarf von ca. 20ml/100g/min wird nicht gewährleistet. Kommt es zu einer Störung der Blutversorgung

in deren Folge weniger als 5-8ml/100g/min an Blutfluss zur Verfügung stehen, tritt eine irreversible Störung des Strukturstoffwechsels mit Zelluntergang, Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke und daraus folgendem Hirnödem auf (Pfreundschuh und Schölmerich 2004, Bähr und Frotscher 2009). Erfolgt keine zeitnahe Reperfusion des Areal, kommt es innerhalb von Minuten zu einem irreversiblen Neuronenverlust (Hossmann 1994, Dirnagl et al. 1999).

Pathophysiologisch werden beim Schlaganfall verschiedene Stadien unterschieden: das hyperakute Stadium (bis 24h) mit überwiegend zytotoxischem Ödem, das Akutstadium (24 Stunden bis 7 Tage) mit vasogenem Ödem, das subakute Stadium (8-21 Tage) mit Extravasation sowie das chronische Stadium (ab 21. Tag) mit zunehmenden Vernarbungsprozessen, an denen wesentlich die Mikroglia beteiligt ist. Wenn es innerhalb von 24h zu einer Blutung im Infarktareal kommt, spricht man von einem hämorrhagischen Infarkt. Abzugrenzen ist davon die hämorrhagische Transformation, welche nach 24h bis etwa 2 Wochen bei bis zu 70% aller Patienten mit Apoplex gefunden werden kann (Schernthaler 2010). Bei rascher Perfusionswiederherstellung kann eine Hirngewebsnekrose ausbleiben und sich ein neurologisches Defizit vollständig zurückbilden. In diesem Fall spricht man von einer transienten ischämischen Attacke (TIA), welche klinisch nicht länger als 24h bestehen bleibt und ein reversibles neurologisches Defizit definiert. Die Symptomatik richtet sich nach dem betroffenen Gefäßareal und kann motorische, sensible, vegetative und höhere kortikale Ausfallerscheinungen oder Funktionsstörungen, zusammengefasst als Negativsymptome, umfassen (Hermann et al. 2010). Noch nicht irreversibel geschädigtes Hirnareal, das aber aufgrund der Minderperfusion von einer Nekrose bedroht ist, wird Penumbra genannt. Der klinische Einsatz verschiedener Techniken wie systemischer oder lokaler Lysemethoden dient der Rettung dieser Gewebezone und damit der Begrenzung des Infarktareals.

Ursächlich für Ischämien können bspw. atherosklerotische Gefäßwandveränderungen im Karotidgabelbereich aufgrund verschiedener Risikofaktoren wie Fettstoffwechselstörungen, arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus sein, die zu pathologischen Perfusionsdruckveränderungen oder Thrombenbildung mit arterio-arterieller Embolie führen. Weiterhin können infektiöse, entzündliche und autoimmunologische Prozesse, bspw. bei zerebralen Vaskulitiden sowie Tumorerkrankungen, eine zerebrale Ischämie bedingen, wobei 80% aller Schlaganfälle aufgrund einer Embolie entstehen und zu sogenannten Territorialinfarkten führen.

Hämodynamische Infarktmuster resultieren aus einem kritischen Perfusionsdruckabfall infolge von proximal gelegenen Stenosen, wobei sie insgesamt selten vorkommen und die fluktuierende neurologische Symptomatik diesbezüglich ein Diagnosehinweis sein kann. Als Risikofaktoren für die Ausbildung hämodynamischer Infarkte sind ein unvollständig geschlossener Circulus arteriosus cerebri sowie das Vorhandensein hypoplastischer Gefäßab-

schnitte relevant. Speziell lange perforierende Marklagerarterien sind durch derartige Endstrominfarkte gefährdet. Liegen progrediente intrakranielle Stenosen vor, bedeutet dies nicht immer ein erhöhtes Risiko für hämodynamische Infarkte; jedoch ist die Wahrscheinlichkeit einer emboligenen arterio-arteriellen Infarzierung deutlich erhöht.

Pathophysiologischer Hintergrund zu lakunären kugelförmigen Infarktmustern im Marklager und Stammganglienbereich stellen mikroangiopathische Veränderungen kleiner Hirnarterien dar, für die als wichtigster Risikofaktor die arterielle Hypertonie zu benennen ist, welche zu einer Hyalinose der Gefäßwand führt (Pfreundschuh und Schölmerich 2004, Bähr und Frotscher 2009).

1.2.3 Überblick über die Versorgungsareale der Hirngefäße

Das Versorgungsgebiet der Aa. carotides internae umfasst mit den Aa. cerebri anteriores die medialen Frontallappen- sowie Parietallappenanteile, über die Aa. cerebri mediales laterale Frontal-, Parietal- und Temporallappenanteile sowie über die Aa. centrales die Basalganglien. Die Arteria ophthalmica, als Ast der Arteria carotis interna, ist verantwortlich für die Versorgung des Auges, Teile der Nasennebenhöhlen und der Meningen der vorderen Schädelgrube. Die Aa. vertebrales versorgen das Rückenmark und tragen über die beidseitigen Aa. inferiores posteriores cerebelli zur Blutversorgung des Kleinhirns bei. Die aus den Aa. vertebrales hervorgehende unpaare A. basilaris gibt im Verlauf die A. inferior anterior cerebelli und A. superior cerebelli ab, welche ebenfalls zur Versorgung des Kleinhirns beitragen. Die A. basilaris übernimmt über die Aa. pontis die Blutversorgung des Hirnstamms. Die Aa. cerebri posteriores entspringen am Oberrand der Pons ebenfalls der A. basilaris. Sie stellen überwiegend die Versorgung der Okzipitallappen sowie von Teilen der Temporallappen sicher. Auch die Versorgung des Innenohres durch die Aa. labyrinthi wird durch den Blutzufluss aus dem hinteren Stromkreis gewährleistet. Diese entspringen wahlweise aus der A. cerebelli inferior anterior oder gehen auch direkt aus der A. basilaris hervor (Lippert 2000, Bähr und Frotscher 2009).

1.2.4 Nomenklatur zur Klassifikation der Gefäßabschnitte

Die Klassifikation der Arteria carotis interna

Im Bereich der Arteria carotis interna unterscheidet man vier anatomische Abschnitte voneinander: Die Pars cervicalis, der sogenannte Halsteil, stellt den ersten Bereich der ACI dar, welcher sich von der Bifurkation der Arteria carotis communis bis zum Beginn des Canalis caroticus erstreckt. Als zweiter Abschnitt schließt sich die Pars petrosa der im Canalis caroticus des Felsenbeines verlaufenden ACI an. Als Pars cavernosa wird der dritte Abschnitt der ACI bezeichnet, welcher sich in Nähe des Sinus cavernosus befindet und dort kleine Seitenäste an Meningen und Hypophyse abgibt. Die typischerweise s-förmige Windung der ACI, wel-

che sich in der Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) hervorragend darstellen lässt, trägt die Bezeichnung Siphon caroticum. Als Pars cerebialis wird der vierte Abschnitt zwischen dem Austritt aus dem Sinus cavernosus und vor dem Übergang in den Circulus arteriosus cerebri bezeichnet. In diesem Bereich zweigt die A. ophthalmica ab. (Lippert 2000)

In der klinischen Praxis finden bei der Beschreibung der Lokalisation von ACI-Gefäßstenosen in der DSA die BOUTHILLIER-Kriterien Anwendung (Bouthillier et al. 1996). Diese unterteilen die ACI in sieben Segmente: C1: cervical segment; C2: petrous segment; C3: lacerum segment; C4: cavernous segment; C5: clinoid segment; C6: ophthalmic (supraclinoid) segment; C7: communicating (terminal) segment.

Die Klassifikation der Arteria cerebri media

Mittels der GIBO-Kriterien wird die MCA in vier Segmente unterteilt: M1: sphenoidal (horizontal) segment; M2: insular segment; M3: opercular segment; M4: cortical branches (Gibo et al. 1981).

Die Klassifikation der Arteria cerebri posterior

Zur Einteilung der PCA erfolgt in vier Abschnitte: P1: precommunicating (mesencephalic) segment; P2: ambient segment; P3: quadrigeminal segment; P4: calcarine (terminal) segment (Osborn 1999).

Die Klassifikation des vertebro-basilären Systems

Auch die Arteria vertebralis kann anatomisch in vier Streckenabschnitte unterteilt werden: Vor dem Eintritt in die knöcherne Wirbelsäule wird der erste Abschnitt als Pars prevertebralis bezeichnet. Es folgt die Pars transversaria, die innerhalb der Querfortsätze der Halswirbel verläuft. Die Aszension der A. vertebralis erfolgt in 90% der Fälle durch das Foramen transversarium in Höhe des 6. HWK. Dem Verlauf entsprechend erhält der dritte Arterienabschnitt im Bereich des Atlas die Bezeichnung Pars atlantica. Der vierte Gefäßbereich innerhalb der Schädelhöhle wird als Pars intracranialis klassifiziert (Lippert 2000).

In der klinischen Anwendung wird ebenfalls eine Teilung in vier Segmente genutzt, wobei sich die Nomenklatur unterscheidet: V1: extraosseous segment; V2: foraminal segment; V3: extraspinal segment; V4: intradural segment (Osborn 1999).

1.3 Intrakranielle arterielle Stenosen

1.3.1 Epidemiologie

In der Bundesrepublik Deutschland (BRD) stellen Schlaganfälle nach Herzerkrankungen und Krebs die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache für bleibende Behinderung dar. Jährlich kommt es in der BRD zu 103.000 neuen Schlaganfallereignissen (Schernthaner

2010). Ischämische Schlaganfälle sind mit 85% häufiger als hämorrhagische mit 15%. Für ca. 10-20% der ischämischen Schlaganfälle innerhalb der kaukasischen Bevölkerung sind arterielle intrakranielle Stenosen verantwortlich (Klein 2007). Jedoch zeigt sich bei weißen Männern in Kombination mit kardiovaskulären Risikofaktoren vor allem ein erhöhtes Risiko für extrakranielle Karotisstenosen (Caplan et al. 1986). Bei Personen mit vaskulären Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, pAVK und KHK zeigte sich eine Prävalenz von 10-30% für über 50%-ige Stenosen (Hermann et al. 2010). Dass Häufigkeitsunterschiede in Abhängigkeit der Ethnie bestehen, ist seit längerer Zeit bekannt und so liegt innerhalb schwarzer, hispanoamerikanischer sowie asiatischer Bevölkerungsgruppen die Prävalenz intrakranieller Stenosen deutlich höher und ist hier für circa 30% der Schlaganfälle ursächlich (Gorelick et al. 1984, Wityk et al. 1996).

1.3.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Der Großteil intrakranieller Stenosen wird verursacht durch atherosklerotische Prozesse (Sherman et al. 1995). Es lassen sich deutliche histomorphologische Unterschiede zwischen extra- und intrakraniellen Gefäßen finden, die Einfluss auf die Ausbildung atherosklerotischer Läsionen zu haben scheinen (Ritz et al. 2014). Intrakranielle Gefäße weisen innerhalb der Tunica media mehr Muskelfasern und einen geringeren Anteil an elastischen Fasern auf und sind somit Arterien muskulären Typs. Insgesamt zeigen sie eine dünnere Media, eine weniger stark ausgeprägte Adventitia, einen geringen Anteil elastischer Fasern in der Lamina elastica interna sowie eine dünne oder nicht vorhandene Lamina elastica externa (Moossy 1966, Velican 1970).

Der Übergang von Arterien elastischen Typs zu Arterien muskulären Typs befindet sich in Höhe der Karotisbifurkation, wobei dieser Übergangsbereich eine Prädilektionsstelle für distale ACI-Plaquerbildung darzustellen scheint (Hori et al. 2007). Auch der Übergangsbereich von Gefäßabschnitten mit vorhandener Lamina elastica externa hin zu Abschnitten ohne diesen elastinfaserhaltigen Bereich bedingt in der ACI, speziell im kavernösen Segment (C4), ein verstärktes Vorkommen von Stenosen (Masuoka et al. 2010). Auch zeigte sich bei intrakraniellen Gefäßen ein spezieller Aufbau der Zellmembran und eine erhöhte antioxidative Enzymaktivität gegenüber extrakraniellen Gefäßen, die in Kombination vermutlich eine Barrierefunktion gegen oxidativen Stress bedingen (Nakamura et al. 1976).

Mittels Autopsiestudien wurden in den 1960er Jahren Daten zum Progress intrakranieller atherosklerotischer Veränderungen gewonnen. Deutlich wurde, dass diese initial im Vergleich zu extrakraniellen atherosklerotischen Läsionen langsamer voranschritten und erst ab der 5. Lebensdekade Kalzifizierung und Plaquerbildung parallel zu den extrakraniellen Läsionen zunahmen, wobei sich auch hier geschlechts- und ethnienpezifische Unterschiede fanden

(Resch und Baker 1964). Intrakranielle atherosklerotische Läsionen erwiesen sich hinsichtlich Progression bzw. Regression als weniger dynamisch als bspw. Läsionen in Koronargefäßen, wobei auch entsprechend der anatomischen Lokalisation intrakraniell Unterschiede zu finden waren. In der ACI zeigten sich Läsionen stabiler und im Bereich von ACA, ACM und ACP dynamischer in Bezug auf eine Läsionsregression (Akins et al. 1998, Arenillas et al. 2001).

Weiterhin zeigte sich als Kennzeichen intrakranieller Alterungsprozesse der Gefäße ein zunehmender Verlust an elastischen Fasern und Muskelzellen im Bereich der Tunica media. Es scheint in Korrelation mit dem Alter eine zunehmende Fibrose und Hyalinose von Media und Adventitia stattzufinden. Dies bedingt eine Bildung von fibrösen Plaques, die weniger Fettanteil besitzen sowie ein geringeres Vorkommen an inflammatorischen Zellen wie Makrophagen oder T-Zellen aufweisen. Durch diese stabilere Plaquemorphologie scheint eine geringere Rupturneigung zu bestehen (Gounis et al. 2010, Baker und Iannone 1959).

Als nicht modifizierbare Risikofaktoren für intrakranielle atherosklerotische Gefäßwandveränderungen, die zu Stenosen führen können, wurden identifiziert: steigendes Lebensalter (führt zu steigender Prävalenz und Schweregrad der Läsionen), die Ethnienzugehörigkeit und damit verbundene genetische Prädispositionen sowie das Geschlecht (erhöhtes Risiko bei Männern bereits ab der 4.-5. und bei Frauen zunehmend ab der 8.-9. Lebensdekade).

Zu den über eine Veränderung des Lebensstils und therapeutisch medikamentös modifizierbaren Risikofaktoren zählen: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Metabolisches Syndrom, Dyslipidämien (speziell bei intrakraniellen Läsionen: erniedrigte Spiegel an Apolipoprotein AI [als Hauptproteinkomplex des HDL], erhöhte Spiegel an Apolipoprotein B und I; erhöhte LDL-Cholesterin-Spiegel sind eher bei extrakraniellen Läsionen bedeutsam). In der prospektiven Studie zum Verlauf asymptomatischer Karotisstenosen (ACSRS) wurde belegt, dass das Rauchen mit einem erhöhten Plaqueprogress und einer größeren Wahrscheinlichkeit von Plaquerupturen verbunden ist (Nicolaides et al. 2006). Auch Hyperhomozysteinämie sowie autoimmunologische oder infektiöse entzündliche Erkrankungsprozesse werden in einzelnen Studien als Risikofaktoren diskutiert. Auch konzentriert sich die Forschung zunehmend auf Prädiktoren zerebrovaskulärer Ereignisse, die über Blutuntersuchungen messbar sind. So wurden Zusammenhänge zwischen der Konzentration bestimmter Inflammationsmarker und bestimmten pathophysiologischen Vorgängen hergestellt. So sprechen bspw. erhöhte IL-6- und TNF α -Spiegel für das Vorhandensein von Karotisplaques und erhöhte CRP-Werte lassen sich bei Patienten mit neurologischen Symptomen finden (Ammirati et al. 2015).

Hinsichtlich des Pathomechanismus der Atherosklerose des intrakraniellen Gefäßsystems scheint der im Lebensverlauf zunehmende Anstieg des initial sehr gering pulsatilen Blutdruckes im Gehirngefäßsystem eine Rolle zu spielen. Mit Zunahme der Schwankungsbreite des

Blutdruckes und systolischer Blutdruckspitzen scheint der protektive Effekt, bedingt durch die in den intrakraniellen Gefäßen vorkommende reduzierte Endothelpermeabilität, die spezielle Glykokalixstruktur und entsprechende antioxidativ wirksame Mechanismen (wie erhöhte Enzymaktivität von Mn-SOD; CuZn-SOD und Catalase), verloren zu gehen und atherosklerotische Umbauprozesse zu triggern (Ritz et al. 2014).

Auf makroskopischer Ebene bedingt der atherosklerotische Umbauprozess der intrakraniellen Gefäße mit konsekutiver Vermehrung von Bindegewebsfasern innerhalb der Media eine unregelmäßige Zunahme des Gefäßdurchschnittes. Diese Gefäßwandveränderungen führen zu einer unregelmäßigen Struktur der Intima mit langsam verlaufender, aber zunehmender Lumeneinengung. Plaqueulzerationen und subendotheliale Fetteinlagerungen kommen jedoch deutlich seltener als in extrakraniellen Gefäßen vor.

Speziell bei Frauen sind intrakranielle Stenosen aufgrund einer fibromuskulären Dysplasie und einer damit einhergehenden nichtentzündlichen Proliferation von Bindegewebe und glatten Muskelzellen ätiologisch möglich. Seltener kommen Gefäßeinengungen aufgrund vaskulitischer Veränderungen der Media, welche bspw. durch Drogenkonsum induziert werden können, vor. Jedoch können auch intraluminale Ablagerungen oder iatrogen eingebrachtes Fremdmaterial intrakranielle arterielle Stenosen bedingen. Auch kann eine Stenose durch äußere Kompression des Gefäßlumens aufgrund von Wandhämatomen z.B. in Folge von Dissektionen auftreten.

Pathophysiologisch kommt es im Bereich der Stenose mit der zunehmenden Verkleinerung der Querschnittsfläche des Gefäßlumens zu einer Beschleunigung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes nach dem Kontinuitätsgesetz. Diese veränderte Fließgeschwindigkeit kann Turbulenzen und Verwirbelungen der Strömung innerhalb des Gefäßes bedingen. Bei Stenosen unter 50% kommt es in der Regel noch nicht zu einer Veränderung des Strömungsprofils. Bei einer 75%-igen Querschnittsreduktion erhöht sich die Strömungsgeschwindigkeit in der Stenose um über 100% gegenüber der im prästenotischen Gefäßareal messbaren Geschwindigkeit. Durch die Turbulenzenbildung kann die Entstehung arterieller Emboli gefördert werden, die zur Verlegung von distalen Gefäßlumina mit geringeren Durchmessern führen können. Die Verschlüsse von funktionellen Endarterien bedingen nachfolgend neurologische Defizite entsprechend der Versorgungsgebiete der betroffenen Gefäße. Weiterhin kann es allein durch die Veränderung der Hämodynamik in Folge von Stenosen zu einer poststenotischen Hypoperfusion kommen, was eine Minderversorgung des entsprechenden Hirnareals bedingt. Dies lässt sich diagnostisch speziell durch Messungen der lokalen zerebralen Durchblutungsrate (cerebral blood flow = CBF) mithilfe der Magnetresonanz-Angiographie (MRA) und Computertomographie-Angiographie (CTA) nachweisen (Henne-Bruns et al. 2008).

1.3.3 Lokalisationen

Insgesamt sind intrakranielle Stenosen häufiger im anterioren Stromkreis des Cirulus arteriosus cerebri zu finden und hier insbesondere in der ACI. In absteigender Häufigkeit sind in europäischen Populationen die folgenden intrakraniellen Gefäße betroffen: ACI, die ACM, die BA, die AV, die ACP und die ACA. Prädisloktionsstellen für atherosklerotische Läsionen finden sich bei C2, C4 und C6 im Bereich der ACI, bei M2 der ACM, bei V3 und V4 der AV sowie in der BA am häufigsten im kaudalen und kranialen Abschnitt, aber seltener im mittleren Bereich der BA (Resch und Baker 1964, Gomez und Orr 2001).

1.3.4 Klinische Symptomatik und Prognose

Wie in den vorhergehenden Abschnitten dargelegt, können intrakranielle Stenosen die Ausbildung von ischämischen Hirninfarkten, beruhend auf arterio-arterieller thrombembolischer und auch hämodynamischer Genese, bedingen. Eine übersichtliche Darstellung der klinischen Symptompräsentation in Korrelation zu intra- und extrakraniellen Gefäßpathologien präsentiert Leslie Cho in seinem Artikel „Basic cerebral anatomy for the carotid interventionalist: the intracranial and extracranial vessels“ (Cho und Mukherjee 2006). In der Aufklärung medizinischer Laien findet ein vereinfachtes Übersichtsschema zu möglichen Schlaganfallsymptomen Anwendung, um bei Verdacht auf ein Infarktgeschehen das schnelle Anfordern medizinischer Hilfe zu fördern. Hierbei werden als mögliche Hinweiszeichen auf einen Schlaganfall ein plötzliches Auftreten von Sehstörungen, Schwindel, Lähmungen oder Sprachstörungen benannt.

Hinsichtlich der Prognose von intrakraniellen Stenosen und den Wahrscheinlichkeitsraten bezüglich des Eintretens eines symptomatischen Ereignisses in Form von TIA oder manifestem Schlaganfall lassen sich in der wissenschaftlichen Fachliteratur sehr unterschiedliche Angaben finden (Gomez und Orr 2001). Bereits in den 80er Jahren zeigten sich Hinweise auf eine gegenüber der Normalbevölkerung 13-fach erhöhte Schlaganfall- und Todesrate bei Patienten mit intrakraniellen ACI-Stenosen. Speziell Patienten mit Tandem-Stenosen, d.h. dem Vorliegen sowohl von intra- als auch extrakraniellen Karotisstenosen, wiesen ein höheres Schlaganfallrisiko auf, als wenn isolierte intrakranielle ACI-Stenosen vorlagen (Marzewski et al. 1982).

In einer prospektiven Studie zum Krankheitsverlauf unter rein medikamentöser Therapie bei asymptomatischen Stenosen der ACI wurde ein steigendes Risiko für erstmalige ipsilaterale neurologische Defizite bei zunehmenden Stenosegraden detektiert. Es zeigte sich ein jährliches Risiko für einen manifesten ipsilateralen Hirninfarkt von <1% für <50%-ige Stenosen, 0,8-2,4% für 50-80%-ige Stenosen und 1-5% für >80%-ige Stenosen (Nicolaidis et al. 2006). Bedeutsam ist, dass ein erhöhtes Rezidivrisiko für erneute symptomatische Ereignisse bei

bereits symptomatisch gewordenen Karotisstenosen besteht, welches abhängig ist vom Ausmaß der Stenose, der Plaquemorphologie sowie der seit dem Ereignis vergangenen Zeit. Es beträgt ca. 15% innerhalb des ersten Jahres, sinkt nach 2 Jahren auf 5% und danach auf ca. 2% pro Jahr ab (Rothwell 2000). Weiterhin wurde beschrieben, dass innerhalb von 36 Tagen nach einem ersten Schlaganfallereignis und bei Vorliegen einer intrakraniellen Stenose 55,8% der Patienten unter medikamentöser sekundärprophylaktischer Thrombozytenaggregationshemmung eine erneute zerebrale Ischämie erlitten (Thijs 2000). Auch in der WASID Studie zeigte sich für das erneute Auftreten eines ischämischen Schlaganfallereignisses innerhalb von 2 Jahren bei vorliegender intrakranieller Stenose unter medikamentöser Behandlung eine Wahrscheinlichkeit zwischen 17% bei Einnahme von Warfarin (INR-Zielbereich von 2-3) und 20% bei Einnahme von mindestens 325mg ASS pro Tag. Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres einen erneuten Schlaganfall im zur Stenose ipsilateralen Hirnbereich zu entwickeln, lag zwischen 11% und 12% unter medikamentöser Behandlung (Kasner et al. 2006b, Chimowitz et al. 2005). Das höchste Schlaganfallrisiko innerhalb des Bereichs eines verengten intrakraniellen Gefäßes zeigte sich bei Stenosegraden von $\geq 70\%$ bei Patienten, die innerhalb von ≤ 17 Tagen nach Erstereignis in die WASID Studie eingeschlossen wurden, und bei Frauen. Die Lokalisation der Stenose, die Art des qualifizierenden Erstereignisses und eine bereits zuvor begonnene Einnahme von antithrombotischen Medikamenten waren nicht mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden (Kasner et al. 2006a). Auch zeigte sich in einer anderen Subgruppenanalyse zur WASID Studie, dass der Großteil der detektierten neuen Infarkte ipsilateral zur intrakraniellen Stenose lag und nahezu die Hälfte der Schlaganfälle zu Beeinträchtigungen führte (Famakin et al. 2009). Für Stenosen im Bereich der ACM wurde eine gesamte Schlaganfallrate von 9,5% und bezüglich ipsilateraler Schlaganfallereignisse von 7,8% jährlich ermittelt (Bogousslavsky et al. 1986). Bei Patienten, die im Zusammenhang mit einer intrakraniellen Stenose eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten, zeigte sich ein Risiko von 14%, innerhalb des ersten Jahres nach Erstereignis einen erneuten Infarkt zu entwickeln. Bei denjenigen Patienten mit erhöhtem Risikoprofil, d.h. wiederkehrendem Schlaganfall und schwerer Stenose, betrug die Wahrscheinlichkeit eines neuen Infarktes 23% innerhalb des ersten Jahres nach erstmaliger Symptomatik (Fields et al. 2010). Allgemein scheinen für einen ungünstigen Verlauf der intrakraniellen Stenose, in Bezug auf die Schlaganfallwahrscheinlichkeit, folgende Faktoren eine Rolle zu spielen: bereits vorausgegangene ischämische Symptome, ein hoher Stenosegrad sowie eine Progressionstendenz der Stenose.

1.3.5 Diagnostische Verfahren

Die Anwendung verschiedener diagnostischer Verfahren dient der Klärung der anatomischen Lokalisation, des Ausmaßes und einer Theoriebildung über die mögliche Genese der patholo-

gischen Veränderung, um eine gezielte Prognoseeinschätzung sowie den Entwurf eines Behandlungskonzeptes zu ermöglichen.

Transkranielle sonographische Verfahren

Die transkranielle Doppler-Sonographie ermöglicht es, nicht-invasiv Strömungsgeschwindigkeiten innerhalb der intrakraniellen Gefäße zu bestimmen und indirekt den Blutfluss optisch und akustisch darzustellen. Diese Technik kam sowohl in der präinterventionellen als auch in der postinterventionellen Diagnostik intrakranieller Stenosen in Jena zur Anwendung.

Bei hochgradigen Stenosen kommt es zu einer Reduktion der Pulsatilität, welche definiert ist als das Verhältnis von V_{sys} zu V_{dias} . Normalerweise variiert das Doppler-Signal mit der Zeit, bedingt durch die unterschiedliche Fließgeschwindigkeit des Blutes in Abhängigkeit vom Herzzyklus. Bei hochgradigen Stenosen kommt es charakteristischerweise innerhalb und direkt nach dem eingengten Gefäßbereich zu einem monophasischen Doppler-Frequenzspektrum. Verengungen in Gefäßabschnitten durch Stenosen oder Vasospasmen können als Flussbeschleunigungen unmittelbar hörbar werden, was die Begriffe des sogenannten „Möwenschreiphänomens“ oder „musical murmurs“ anschaulich verdeutlichen (Moskopp und Wassmann 2005). Die Doppler-Sonographie zeigt im Vergleich mit der invasiven Angiographie eine gute Treffsicherheit beim Nachweis von hämodynamisch relevanten Stenosen (Schäberle 2010). Mittels des B-Bild-Modus lassen sich Gefäßlumina direkt bildlich darstellen, was der Beurteilung von Engstellen dient.

Weiterhin kam auch die Duplex-Sonographie, als kombinierte Methode aus dem A-Bild der Doppler-Sonographie und der B-Bild-Ultraschallaufnahme, zum Einsatz. Die Strömungsgeschwindigkeit wird bei dieser diagnostischen Methode durch unterschiedliche Farbabstufungen erkenntlich (Mühlbauer und Eichler 2007, Behrends 2010). Das Doppler-Signal erhält eine farbliche Kodierung: Rote Farbe zeigt eine Bewegung des Blutes hin zum Schallkopf und Blau eine Bewegung des Blutflusses weg vom Schallkopf an. Durch die Duplex-Sonographie wird eine kontinuierliche und simultane Darstellung des Blutflusses ermöglicht, indem eine kombinierte Abbildung von Strömungskurve und realem Ultraschallbild geschaffen wird, was die Darstellung von Aneurysmata, Gefäßwandveränderungen und Stenosen erlaubt (Henne-Bruns et al. 2008). Eine schematische Zeichnung zur Methodik der Duplex-Sonographie ist in Abbildung 5 zu sehen. Insgesamt nehmen neurosonographische Verfahren eine zunehmende Bedeutung bei akuter Schlaganfalldiagnostik ein (Eyding et al. 2007).

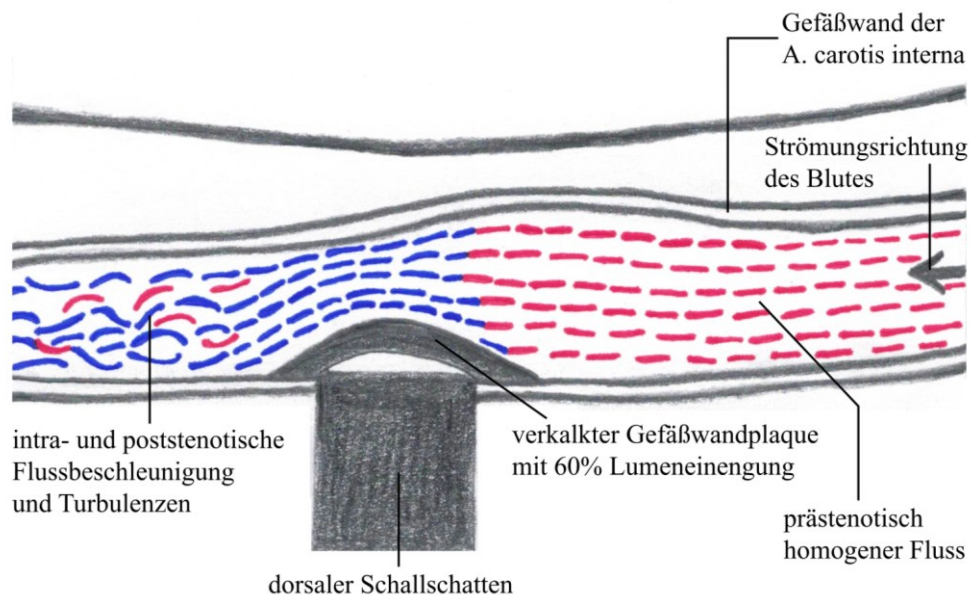


Abbildung 5: Schematische Darstellung einer Stenose der A. carotis interna mittels Duplex-Sonographie, nachempfunden einer Abbildung aus der Dualen Reihe Chirurgie S.1105 B-7.5 (Henne-Bruns et al. 2008).

Die Computertomographie (CT)

Aufgrund der schnellen Verfügbarkeit, der hohen Zuverlässigkeit bei der Diagnostik intrakranieller Blutungskomplikationen und der Möglichkeit zur Größeneinschätzung des hypodensen Infarktkerns wird die native kraniale CT (cCT) durchgeführt, um bei akuten Schlaganfällen eine rasche Entscheidung über die Option der systemischen Lysetherapie treffen zu können. Gelegentlich findet sich als indirekter Hinweis auf einen akuten intrakraniellen Arterienverschluss ein hyperdenses Arterienzeichen. Nachteil des cCT ist die Anfälligkeit für Artefakte, die schlechte Infarktdarstellung im Akutstadium, speziell bei kortikalen Läsionen und im Bereich der hinteren Schädelgrube, sowie eine Abgrenzbarkeit von Schlaganfallarealen frühestens 2 Stunden nach Beginn einer Minderperfusion. Bei dem „perfusion-weighted imaging“ (PWI) können über eine kontrastmittelunterstützte CT des Schädels minderperfundierte Hirnareale nachgewiesen werden. Das PWI-CT dient der Beurteilung des „tissue at risk“, des Gewebes unter Risiko. Es lassen sich Parameterbilder des relativen zerebralen Blutvolumens (rCBV) und des relativen zerebralen Blutflusses (rCBF) sowie die Zeitdauer des Erreichens des Kontrastmittelmiximums berechnen. Dies dient der besseren Differenzierung zwischen irreversibel geschädigten und gefährdeten Hirnarealen, was eine Aussage ermöglicht, ob ein Patient von einer Rekanalisationstherapie profitieren kann (Schernthaler 2010).

Gerade die Fragestellung nach intrakraniellen arteriellen Gefäßpathologien verlangt eine möglichst exakte Darstellung der Gefäßsituation des Patienten. Die CTA stellt neben der Sonographie ein probates diagnostisches Mittel dar, um eine interdisziplinäre Entscheidung bezüglich der Indikationsstellung zu einer DSA mit möglicher Interventionsbereitschaft zu treffen. In

diesem Verfahren können durch die intravenöse Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel eine deutliche Kontrastierung der Arterien erzielt und Gefäßstenosen, -verschlüsse und -dissektionen dargestellt werden. Auch ist die Höhe von Verschlusslokalisationen, eventuell bestehende Versorgung über Kollateralkreisläufe und der Ausprägungsgrad atherosklerotischer Veränderungen zuverlässig zu beurteilen. Mittels 3-D-Rekonstruktionsverfahren können Pathologien visualisiert werden und interventionelle Eingriffe anschaulich geplant werden. Als Nachteil der Methode sind die Strahlenbelastung sowie mögliche Komplikationen durch Verwendung jodhaltiger Kontrastmittel wie allergische Reaktionen, thyreotoxische Krisen sowie Nierenfunktionsstörungen zu nennen (Henne-Bruns et al. 2008, Bähr und Frotscher 2009).

Die Magnetresonanztomographie (MRT)

Mit dieser Methode ist ein zerebraler Ischämienachweis, bedingt durch den vermehrten Flüssigkeitsübertritt aufgrund des zytotoxischen Ödems im Infarktareal, bereits nach wenigen Minuten in den diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen möglich. Der Einsatz spezieller Wichtungen ermöglicht bei der Schlaganfalldiagnostik eine genauere Beurteilung der Penumbra, d.h. der möglicherweise durch interventionelle Verfahren zu rettenden Ischämiezone rund um das manifeste Insultgewebe. Hierbei kommen neben konventionellen MRT-Sequenzen (T_1 und T_2) Diffusions- und die Perfusionswichtungen zum Einsatz, welche die Einschätzung eines Benefits durch interventionelle Techniken zur Rekanalisation bei Nachweis einer stenotierten Arterie erlauben. Speziell mit der „diffusion weighted imaging“ (DWI) Sequenz können postinterventionell auftretende Diffusionsstörungen nachgewiesen werden. Denn kommt es in einem irreversibel geschädigten Areal zu einem Zusammenbruch des Energiestoffwechsels der Nervenzellen, was einen Wassereinstrom durch Ausfall der Na^+/K^+ -ATPase bedingt, wird nach 30 Minuten in der DWI ein helles Signal sichtbar (Lovblad et al. 2000). In Kombination mit der „apparent diffusion coefficient“ (ADC) Sequenz kann eine Einschätzung hinsichtlich des Alters des Schlaganfalls vorgenommen werden. Zeigt sich in der DWI und in der ADC ein helles Signal, handelt es sich um einen Infarkt, der mehr als 10 Tage zurückliegt. Ist jedoch ein helles Areal in der DWI und ein dunkles in der ADC zu detektieren, kann es sich, neben anderen zu prüfenden Differentialdiagnosen, um einen weniger als 10 Tage alten Infarkt handeln. Die T_2^* -Wichtung erleichtert die Diagnose von Blutungen. Die „fluid attenuated inversion recovery“ (FLAIR)- Wichtung zeigt die Demarkierung des definitiven Infarktareals und ggf. eines Umgebungsödems nach frühestens 3 Stunden und sicher nach 6-8 Stunden an. In der T_1 lassen sich durch den Infarkt bedingte Schrankenstörungen sowie auftretende Begleitpathologien nachweisen. Die MR-Perfusion ermöglicht unter Nutzung von Kontrastmittel die Beurteilung des Nutzens einer Lyse, indem eine indirekte Einschätzung der

Durchblutungssituation ermöglicht wird. Für den Einsatz einer Lyse spricht der Nachweis einer großen Perfusions-, aber einer geringen Diffusionsstörung. Weiterhin ist mittels MRA die Abbildung des intrakraniellen Gefäßsystems sehr gut möglich. Jedoch werden in der MRA Stenosegrade häufig zu groß eingeschätzt. Nachteil der Methode ist die begrenzte Verfügbarkeit in Notfallsituationen und die im Vergleich zur cCT lange Untersuchungszeit (Schernthaner 2010).

Die Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Das Prinzip der invasiven Gefäßdarstellung mittels DSA beruht auf der selektiven Darstellung der durch Kontrastmittel markierten Gefäßlumina, wobei hier die reine Gefäßanatomie zur Darstellung kommt. Der Bildhintergrund samt knöcherner Strukturen und Weichteile wird digital subtrahiert, wodurch es möglich wird, Kontrastmittel einzusparen. Notwendigkeit für eine DSA stellt die Punktion der A. femoralis in Seldinger-Technik dar. Über das Einbringen von Katheter-Systemen, über welche mittels spezieller Pumpen Kontrastmittel appliziert werden kann, wird bei der DSA die Darstellung des vorderen und hinteren Stromkreises des Gehirns möglich. Die so gewonnenen Angiographiebilder werden digital gespeichert und stehen für eine anschließende Bearbeitung und Rekonstruktion zur Verfügung. Die selektive Angiographie besitzt in der diagnostischen Darstellung intrakranieller Gefäßpathologien als Goldstandard einen hohen Stellenwert, da sie die exakte morphologische Darstellung der Gefäßverhältnisse und somit eine gezielte therapeutische Planung ermöglicht. Jedoch ist eine genaue Indikationsstellung aufgrund möglicher Komplikationen wie Blutungen, Dissektionen und Infarktinduktion erforderlich. Auch sind die Strahlenbelastung sowie mögliche Nebenwirkungen durch den Kontrastmitteleinsatz weitere Nachteile des Verfahrens (Henne-Bruns et al. 2008). Neben den diagnostischen Möglichkeiten besteht bei Durchführung einer DSA auch die Option, bei entsprechend stattgefundener Patientenaufklärung, vorliegender Behandlungsindikation und Verfügbarkeit anästhetischer Verfahren eine neuroradiologisch interventionelle Therapie in gleicher Sitzung anzubieten.

1.4 Überblick zu Therapieoptionen bei intrakraniellen Stenosen

1.4.1 Risikofaktorenmanagement und allgemeine Lebensstilveränderungen

Unverzichtbare Säule der Behandlung von intrakraniellen Stenosen stellt die Modifikation von Risikofaktoren dar, da nur so eine umfassende und effektive Therapie zur Begrenzung atherosklerotischer Veränderungen möglich wird. Der Arzt sollte den Patienten, zusätzlich zur Aufklärung über Chancen und Risiken der medikamentösen Behandlung von vaskulären Risikofaktoren, auch Informationen zu unterstützenden nicht-medikamentösen Therapieoptionen, im Sinne einer Modifikation der Lebensverhältnisse, geben. Dies gilt insbesondere für das

Rauchverhalten der Patienten. Eine Nikotinentwöhnung ist im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risikoprofil der Patienten stets zu befürworten, da es bei Rauchern Hinweise auf ein erhöhtes Risiko im Hinblick auf Plaquerupturen gibt. Auch zeigte eine Untersuchung Zusammenhänge zwischen dem Rauchverhalten und dem Vorkommen intrakranieller atherosklerotischer Läsionen vor allem bei jungen Menschen (Liu et al. 2014). Je nach Risikoprofil und Vorerkrankungen des Patienten sollten weitere für arteriosklerotische Gefäßveränderungen prädisponierende Faktoren und mögliche Gegenmaßnahmen individuell besprochen werden. Gerade bei bekannter arterieller Hypertonie sollte eine Optimierung der Blutdruckwerte, ggf. mit antihypertensiver Medikation, in Ergänzung mit kochsalzarmer Diät und Ausdauersport empfohlen werden. Auch zeigt eine Statintherapie bei Hypercholesterinämie positive Effekte hinsichtlich einer Plaquestabilisierung. Bei vorliegendem Diabetes mellitus sollte eine Optimierung der Blutzuckerwerte angestrebt werden, wobei Hypoglykämien zu vermeiden sind. Wichtige Punkte stellen auch die Motivation zu gezielter körperlicher Bewegung von mindestens dreimal wöchentlich 30 Minuten und Veränderung von dysfunktionalen Ernährungsgewohnheiten, einschließlich einem riskanten Alkoholkonsum, dar. Es wird allgemein eine mediterrane Kost, reich an Gemüse und Omega-3-Fettsäuren, empfohlen. Das Vorliegen einer Adipositas zeigte ein um den Faktor 2 erhöhtes Schlaganfallrisiko, sodass eine Gewichtsreduktion empfehlenswert ist (Hufschmidt 2013). Wie groß der Einfluss derartiger Risikofaktoren ist, lässt sich anhand einer Subgruppenanalyse der WASID Studie belegen. Dort zeigten Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen und erhöhten Blutdruckprofilen sowie Hypercholesterinämie ein erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden (Chaturvedi et al. 2007).

1.4.2 Akute und sekundärprophylaktische medikamentöse Therapieoptionen

Medikamentöse Therapieoption bei akuten Gefäßverschlüssen

Etabliert ist der Einsatz einer intravenösen systemischen Thrombolysetherapie mit rt-PA bei Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls und Ausschluss einer intrakraniellen Blutung durch Bildgebung wie cCT oder cMRT innerhalb der ersten 3h nach Symptombeginn unter Beachtung spezieller Ein- und Ausschlusskriterien. Relevante Kontraindikationen einer systemischen Thrombolyse stellen dar: spontane Symptomrückbildung; akute intra- und extrakranielle Blutung; erhöhte Blutungsneigung durch Verletzung, Operation, Gefäßmissbildung, gastrointestinale Ulcera oder Gerinnungsstörungen; Schwangerschaft; schwere konsumierende Erkrankungen sowie der Ausschluss einer obstruktiven arteriellen Symptomenentstehung. Die Applikation der Lyse erfolgt gewichtsadaptiert und das Patientenalter sollte zwischen 18 und 80 Jahren liegen. Die Lyse sollte durch einen erfahrenen Arzt auf Intensivstation oder einer

qualifizierten Stroke Unit in CT-Bereitschaft erfolgen. Wurde über bildgebende Methoden eine unvollständige Wiedereröffnung des Gefäßes bestätigt oder bestehen Kontraindikationen für eine systemische Lyse, sind innerhalb von 6h der Einsatz einer lokalen intraarteriellen Fibrinolyse bzw. interventionelle Verfahren zur Rekanalisation eine Therapiealternative.

Sekundärprophylaktische medikamentöse Therapieoptionen

Ziel der medikamentösen Therapie nach erfolgtem neurovaskulärem Ereignis auf Basis einer arterio-arteriellen Genese stellt die prophylaktische Verminderung der Thrombozytenaggregation zur Risikoreduktion thrombembolischer Infarktereignisse dar. Dies kann durch die Applikation von die Thrombozytenaggregation hemmenden Medikamenten wie ASS, Clopidogrel, Tirofiban oder Prasugrel erreicht werden. In der WASID Studie wurde die Einnahme von ASS bzw. Warfarin, mit einem INR-Zielbereich von 2-3, zur medikamentösen Sekundärprophylaxe bei >50%-igen Stenosen im Hinblick auf das Ziel, erneute Schlaganfälle zu verhindern, miteinander verglichen. Es war keine Überlegenheit des Vitamin-K-Antagonisten gegenüber der reinen Thrombozytenaggregationshemmung durch ASS erkennbar. Weiterhin zeigte sich in der mit ASS behandelten Gruppe ein niedrigeres Risiko für intrakranielle Blutungen. Jedoch wurde auch deutlich, dass trotz medikamentöser Behandlung ein Zweijahresrisiko von 20% bestand, einen erneuten Schlaganfall zu entwickeln (Chimowitz et al. 2005). Subgruppenanalysen der Studie belegten bei Patienten mit hochgradigen intrakraniellen Stenosen mit 70-99%-igem Stenosegrad trotz medikamentöser Behandlung sogar ein Risiko von 18%, einen erneuten Schlaganfall innerhalb des ersten Jahres nach Apoplex zu bekommen (Kasner et al. 2006b). In der deutschen Leitlinie zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults wird die Empfehlung ausgesprochen, dauerhaft ASS in einer Dosis von 100mg pro Tag zur Sekundärprävention bereits in den ersten 48h nach TIA oder ischämischem Insult einzusetzen. Alternativ kann eine Kombination aus ASS und retardiertem Dipyridamol oder Clopidogrel zur Sekundärprävention verabreicht werden. Bedeutsam ist der Hinweis, dass eine Kombination von ASS und Clopidogrel nur bei vorliegenden kardialen Komorbiditäten zur langfristigen Sekundärprävention eingesetzt werden soll (DGN 2012).

In der SAMMPRIS Studie zeigte sich ein Vorteil hinsichtlich einer geringeren Zahl an Schlaganfallereignissen von Patienten, die eine medikamentöse Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel erhielten, gegenüber von Patienten, die einer intrakraniellen Stenttherapie zugeführt wurden (Derdeyn et al. 2014). Aus diesen Studienergebnissen kann man, entsprechend zum konservativen Studienarm, die Empfehlung einer „aggressiven medikamentösen Therapie“ bei hochgradigen symptomatischen intrakraniellen Stenosen mit ASS 100mg und Clopidogrel 75mg täglich für 3 Monate, bei Hypercholesterinämie der Einleitung einer Statintherapie und eine folgende Monotherapie mit Clopidogrel oder einer Kombinationsthe-

rapie aus ASS und Dipyridamol retard ableiten. In Einzelfällen ist eine Antikoagulation mit einem strengen INR-Zielbereich von 2-3 als Therapieoption zu erwägen, wenn bei symptomatischen Stenosen oder Verschlüssen ein ausgeprägter Slow-Flow-Anteil sowie eine schlechte Kollateralversorgung bestehen (Hufschmidt 2013). Voraussetzung für eine wirksame Anwendung medikamentöser Therapiestrategien ist nach Ausschluss möglicher Kontraindikationen die Medikamentenadherance des Patienten. Unter diesem Blickpunkt ist auch die klinische Bedeutung von sogenannten „ASS-Resistenzen“ kritisch zu diskutieren. Auch sollte die Aussagekraft der verfügbaren Thrombozytenfunktionstests wissenschaftlich diskutiert werden, um diese ggf. bei der Planung individueller Therapieentscheidungen einbeziehen zu können.

Das Managementkonzept der SAMMPRIS Studie bezüglich der Therapie von Risikofaktoren und der medikamentösen Sekundärprophylaxe

Im Folgenden soll das „aggressive medikamentöse Behandlungskonzept“ des konservativen Behandlungsarms der SAMMPRIS Studie näher erläutert werden, da die nach diesem Therapiekonzept behandelten Patienten gegenüber den Patienten, die eine PTAS erhielten, profitierten. Das SAMMPRIS Therapiekonzept sah die folgenden Punkte vor: eine antithrombotische Therapie mit täglich ASS 325mg plus Clopidogrel 75mg über einen Zeitraum von 90 Tagen und danach die Monotherapie mit einem der beiden Medikamente; eine medikamentöse Cholesterinsenkung mittels Rosuvastatin nach der „Treat-to-target“-Methode mit einer Startdosis von täglich 20mg bis max. 40mg und einem Ziel-LDL-Wert von weniger als 70mg/dl; eine antihypertensive Therapie mit einem systolischen Zielblutdruckwert von ≤ 140 mmHg und bei Diabetikern einem systolischen Zielblutdruckwert von ≤ 130 mmHg; eine Teilnahme an einem Programm zur Lebensstiländerung in Bezug auf das Rauchen, mit regelmäßiger Motivation zur Terminierung und dem Angebot einer eventuell pharmakologischen Unterstützung der Raucherentwöhnung; eine Modifikation des Körpergewichtes mit einem Ziel-BMI von < 25 bzw. einer Reduktion um $\geq 10\%$, wenn ein Ausgangs-BMI von ≥ 27 bestand; eine körperliche Aktivität von mindestens 3×30min/Woche sowie regelmäßige Check-up-Visiten und Telefonanrufe durch die behandelnden Mediziner (Neumann-Haefelin 2014).

1.4.3 Operative Verfahren

In Folge der unbefriedigenden Ergebnisse neurochirurgischer Operationsverfahren bei der Behandlung intrakranieller Stenosen mit Hilfe von Bypass-Operationsverfahren (Craig et al. 1982), konzentrierte sich die wissenschaftliche Forschung zunehmend auf die Entwicklung interventioneller neuroradiologischer Methoden mit dem Ziel, das Risiko des erneuten Auftretens von Schlaganfällen bei intrakraniellen Gefäßverengungen zu reduzieren. Auch zeigte sich die Methode der Thrombendarteriektomie (TEA) bei intrakraniellen Gefäßstenosen sowie

auch im Bereich von Gefäßstenosen der Schädelbasis als nicht praktikabel. Auch bei multimorbiden Patienten und erhöhtem operativem Risiko sowie bei Mehrgefäßbefall, perivaskulären Vernarbungen und fibrösen postoperativen Rezidivstenosen stellten endovaskuläre Therapietechniken wie die Perkutane transluminale Angioplastie (PTA) und später die Stentgestützte Perkutane transluminale Angioplastie (PTAS), speziell für diese oben genannten Indikationen, alternative Behandlungsoptionen dar (Hermann et al. 2010).

1.5 Interventionelle neuroradiologische Behandlungsmethoden als therapeutische Optionen bei intrakraniellen Gefäßstenosen

1.5.1 Die perkutane transluminale Angioplastie (PTA)

Die PTA stellt einen alternativen, minimalinvasiven Behandlungsansatz gegenüber den operativen gefäßchirurgischen Bypass- oder Thrombendarteriektomie-Verfahren dar. Im Bereich der hirnversorgenden Gefäße erfolgte der Einsatz aufgrund der Emboliegefahr, verbunden mit dem Risiko eines Schlaganfalls, jedoch eher zurückhaltend. Prinzipielles Ziel der PTA stellt eine Normalisierung des Blutstroms dar. Als Mechanismus der anhaltenden Gefäßlumenerweiterung wird eine irreversible Dehnung der Tunicae intima, media und adventitia nach der Ballondilatation im stenotischen Gefäßbereich angenommen, wobei jedoch auch Dissektionen auftreten können. Innerhalb weniger Wochen bildet sich eine Neo-Tunica intima im Bereich der traumatisierten Arterienwand aus, wobei überschießende Proliferationsprozesse zu Intimaflaps und somit zu neuerlichen Strömungshindernissen oder Gefäßverschlüssen führen können. Arteriosklerotische Plaques speziell in extrakraniellen Gefäßen mit geringem Bindegewebs- oder Kalkanteil sind über PTA durch Druck kompressibel und in Längsrichtung umformbar.

Indikationen für den Einsatz der PTA hirnversorgender Gefäße stellen symptomatische hochgradige Stenosen mit einer Lumeneinengung von über 70%, nicht vernarbte kurzstreckige oder zirkuläre glattwandige Stenosen ohne Ulzerationen, thrombotische Auflagerungen oder stärkere Wandverkalkungen, Mehrgefäßbefall und/oder erhöhtes Operationsrisiko durch kardio-pulmonale Erkrankungen dar. Es sollte jedoch keine Gefäßelongation mit Knickbildung des zu behandelnden Gefäßes, im Fachjargon als Kinking bezeichnet, vorliegen. Die PTA wird generell in Lokalanästhesie über einen femoralen Zugang in Seldingertechnik unter Heparinschutz durchgeführt (Hermann et al. 2010). Um Überdilatationen, die eine erhöhte Dissektionsgefahr mit sich bringen, zu vermeiden, richtet sich die Wahl des Ballons zur Dilatation nach dem normalen Gefäßdurchmesser des zu behandelnden Gefäßes, entsprechend der NASCET-Kriterien (Benavente et al. 1991). In verschiedenen Studien erfolgte die Evaluation des Therapieerfolges der PTA-Anwendung. So konnte bei einer Gruppe von 17 Patienten, bei

denen eine intrakranielle PTA beim Vorliegen von symptomatischen Stenosen über 70% erfolgte, eine signifikante Reduktion des Stenosegrades bei einer 30-Tages-Mortalitätsrate von 11,7% erzielt werden. In einer späteren retrospektiven Studie bei 36 Patienten und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von rund 53 Monaten zeigte sich für die Anwendung der PTA mit alleiniger Ballondilatation bei intrakraniellen Stenosen eine periprozedurale Todes- und Schlaganfallrate von 8,3%, eine Schlaganfallwahrscheinlichkeit von 3,4% im ipsilateral zur Stenose gelegenen Hirnareal und von 4,5% für Gefäßbereiche mit einer nach der Ballon-Angioplastie verbliebenen Residualstenose von $\geq 50\%$. Bei insgesamt 4,5% der Patienten trat als Komplikation eine iatrogene Dissektion auf (Marks et al. 2005). Hinsichtlich des Risikos distaler Embolisationen während der Intervention zeigten sich keine Unterschiede zwischen PTA und Stent-Applikation. Da sich in der bildgebenden Diagnostik nach Intervention mit Stentsetzung das Gefäßlumen glatter und vollständiger hergestellt zeigte, schlussfolgerte man eine Bevorzugung der Stent-PTA gegenüber der PTA (Manninen et al. 1999).

Auch in Bezug auf eine erhöhte iatrogene Dissektionsgefahr unter PTA mehrten sich kritische Stimmen. Auch wurde als Komplikation nach Ballon-Angioplastie das sogenannte Recoil-Phänomen beschrieben: Hier kommt es, bedingt durch elastische Rückstellkräfte der Gefäßwand, zu einem abrupten Zusammenfallen des Gefäßes. Dieses Problem soll durch den Einsatz von Stents weniger häufig auftreten, da der Stent dem Kollaps der Gefäßwand durch seine Eigenstruktur entgegenwirkt. So soll ein Stent die Gefäßstabilität mechanisch unterstützen und durch sein zylindrisches Gefäßlumen eine verbesserte Hämodynamik bedingen. Dies soll positiven Einfluss auf Proliferationsprozesse der Intima nehmen und auch eine geringere Thromboseneigung erzeugen.

Als Studienresultate nach alleiniger PTA wiederholt ein höheres Risiko von Residual- und Re-Stenosen belegten, erfolgte die Konzeptionsanpassung hin zur PTAS (Morgan 2010).

Die Frage, inwieweit die intrakranielle PTAS gegenüber einer alleinigen PTA bei der Behandlung von arteriellen symptomatischen Stenosen überlegen ist, fand unterschiedliche Antworten in diversen Untersuchungen. Es zeigten sich insgesamt Hinweise darauf, dass durch eine PTAS ein niedrigerer Residualstenosegrad erreicht werden kann als bei Anwendung einer alleinigen PTA, sodass zahlreiche Interventionalisten der PTAS diesbezüglich den Vorzug gaben. In einer retrospektiven Studie mit 190 eingeschlossenen Patienten wurden beide Methoden miteinander verglichen. In der PTA-Gruppe zeigte sich mit einem Anteil von 15% der Fälle eine höhere Rate an signifikanten Residualstenosen gegenüber der Gruppe mit PTAS, bei der der Anteil bei 4,1% lag. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich einer Prophylaxe von Schlaganfällen oder Todesfällen durch PTAS gegenüber der PTA nach 2 Jahren gefunden werden (Siddiq et al. 2008).

1.5.2 Die perkutane transluminale Stent-gestützte Angioplastie (PTAS) zur Behandlung intrakranieller Stenosen

Mit der routinierten Anwendung Stent-gestützter Angioplastieverfahren in der Kardiologie wuchs bei den interventionell tätigen Neuroradiologen die Hoffnung, durch die Entwicklung spezieller Stent-Devices für den intrakraniellen Einsatz eine minimalinvasive und komplikationsarme endovaskuläre Behandlungsalternative bei intrakraniellen Gefäßstenosen anbieten zu können. Im Vergleich zur reinen Ballon-Angioplastie sollten durch den Einsatz von Stents eine bessere mechanische Stabilisierung der Gefäßwände, eine geringere Dissektionsgefahr während der Prozedur, eine verbesserte Hämodynamik, eine geringere Rezidivstenoserate sowie eine langfristig sekundärprophylaktische Schutzwirkung hinsichtlich neurovaskulärer Ereignisse erzielt werden. Auch wurde mit der Stent-gestützten PTA die endovaskuläre Behandlung verkalkter und ulzerierter Stenosen möglich, die als Kontraindikationen für eine reine Ballon-Angioplastie galten (Morgan 2010). Bei der PTAS unterscheidet man primäre von sekundären Verfahren der Stentsetzung. Ersteres ist charakterisiert durch die direkte Sondierung der Stenose mit dem Stentinstrumentarium und der Platzierung des Stents an entsprechender Stelle. Beim sekundären Verfahren geht der Stent-Applikation eine Ballon-Angioplastie des stenosierten Gefäßabschnittes voraus. Dies ist beispielsweise bei verkalkten Stenosen erforderlich, um eine ausreichende Lumenerweiterung zu erreichen. Die verfügbaren Stents lassen sich unterteilen in „selbst-expandierbare“ und „Ballon-expandierbare“ Stenttypen. Nach der Freisetzung selbst-expandierbarer Stents erfolgt durch das Stentdesign eine selbstständige Aufdehnung, die zu einer Lumenerweiterung des verengten Gefäßabschnittes führen soll. Bei Ballon-expandierbaren Stents befindet sich der Stent auf dem Ballon des Ballon-Katheters und wird erst durch die Dilatation des Ballons gedehnt und somit im Bereich der Stenose fixiert. Je nach Ausprägungsgrad der Stenose kann eine zusätzliche Nachdilatation mit Ballon-Kathetern im einliegenden Stent notwendig werden, um einen optimalen Blutfluss zu gewährleisten. Das Ergebnis der PTAS wird angiographisch in mindestens zwei Ebenen dokumentiert (Hermann et al. 2010).

Weiterentwicklungen des Stentdesigns im Sinne von „drug-eluting Stents“ (DES) ergaben sich mit dem Ziel, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Rezidivstenosen zu reduzieren, indem ein möglichst geringer Anreiz für überschießende Proliferationsprozesse der Intima geboten wird. Die medikamentöse Beschichtung des Stents besteht aus antiproliferativ, antiinflammatorisch und immunsuppressorisch wirkenden Stoffen wie bspw. Paclitaxel oder Sirolimus. Bei dem Einsatz dieser Stents ist eine längere medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung notwendig, um die Komplikationsgefahr von späten In-Stent Thrombosen, mitbedingt durch die längere Zeitdauer bis zur Endothelialisierung des Stentlumens, zu mini-

mieren. Insgesamt ist die Auswahl des geeigneten Stenttyps vom Risikoprofil des Patienten, der Konfiguration der Stenose, dem vorliegenden Stenosegrad, der Gefäßanatomie und der Expertise des Interventionalisten abhängig (Morgan 2010).

Verschiedene Studien belegten den technischen Erfolg der PTAS bei unterschiedlich hohen Komplikationsraten, wobei stets der Mangel an randomisierten Studien beklagt wurde, sodass nicht von einem sicheren Benefit durch die Methode der PTAS ausgegangen werden konnte. Die Ergebnisse der SSYL VIA Studie, in der symptomatische arteriosklerotische Stenosen intrakranieller Gefäße und der extrakraniellen AV behandelt wurden, zeigten eine postprozedurale Schlaganfallrate von 6,6% innerhalb von 30 Tagen und von 13,1% nach einem Jahr. In 95% der Fälle konnte die Stentsetzung erfolgreich durchgeführt werden. 61% der Patienten mit einer 50%-igen Rezidivstenose, welche in 30% der Behandlungsfälle auftrat, blieb asymptomatisch (Klein 2007). Eine asiatische Untersuchung zur Anwendung Ballon-expandibler Stents in elektiver PTAS bei Patienten mit symptomatischen intrakraniellen atherosklerotischen Stenosen zeigte, dass zwischen schweren und moderaten Stenosegraden kein Unterschied hinsichtlich des postprozeduralen Schlaganfallrisikos besteht und für Patienten mit hohen Stenosegraden möglicherweise ein besonderer Benefit hinsichtlich der Prophylaxe von Hirninfarkt ereignissen durch die Stent-Applikation besteht (Jiang et al. 2007). Weiterhin zeigte sich bei einer Analyse einer Patientengruppe mit intrakraniellen Stenosen ein hohes Schlaganfallrisiko innerhalb des durch die Stenose beeinträchtigten Hirnareals sowohl bei laufender als auch bei nicht bestehender medikamentöser antithrombotischer Therapie, sodass alternative Therapiemethoden nicht nur für Patienten benötigt werden, die als Therapieversager medikamentöser Sekundärprophylaxe gelten (Turan et al. 2009). In einer japanischen retrospektiven Analyse zu intrakranieller PTAS zeigte sich ein Ischämierisiko von 9,7% und ein Anteil von 3,2% an hämorrhagischen Komplikationen unter Verwendung relativ unflexibler koronarer Stents (Izumi et al. 2014), was möglicherweise ein Hinweis auf den Vorteil von speziell für die intrakranielle Anwendung entwickelten Devices sein kann.

Weiterhin bestand die Hoffnung, mit der PTAS eine interventionelle Therapieoption in der Behandlung von intrakraniellen Stenosen des vertebro-basilären Stromgebietes zu besitzen, die das hohe Schlaganfallrisiko symptomatischer Stenosen in dieser Lokalisation von bis zu 35% innerhalb von 5 Jahren verringern kann. Dahingehend zuversichtlich stimmte eine Studie, die belegte, dass innerhalb eines Jahres nach PTAS nur 5,7% der Patienten verstarben, 5% einen Schlaganfall im hinteren Stromgebiet erlitten und insgesamt 79,3% komplett ohne neue neurologische Symptomatik lebten (Jenkins et al. 2010). Auch beschrieb eine weitere Studie eine signifikante Reduktion von Schlaganfallereignissen nach endovaskulärer Stenttherapie im hinteren Stromgebiet, wobei eine Verallgemeinerung der Ergebnisse nicht möglich

ist, da mit 45 Patienten nur eine geringe Fallzahl bestand. Es zeigte sich in 11,1% der Fälle nach einem durchschnittlichen Follow-up von 26,3 Monaten ein schweres anhaltendes neurologisches Defizit mit mRS-Werten von 3-6 infolge der Intervention. Rezidivstenosen traten bei 9,5% der Fälle und erneute Schlaganfälle bei keinem der behandelten Patienten auf (Wittkugel et al. 2009).

Die Technik der intrakraniellen PTAS mit selbst-expandierbaren Stents wurde auch evaluiert für den Einsatz bei akuten Schlaganfällen, nach dem Versagen einer systemischen Thrombolysse oder bei bestehender Kontraindikation für eine systemische Lyse, mit dem Ziel einer zeitnahen arteriellen Rekanalisation zur Unterstützung mechanischer Thrombektomieverfahren (Velat et al. 2010). Spezielle selbst-expandierbare Stent-Devices, wie der aus Nitinol bestehende Solitaire™ Stent, wurden speziell für den Einsatz bei der mechanischen Akutrekanalisation entwickelt. Er kann in den thrombotisch verschlossenen Gefäßbereich zur Bergung des Thrombus eingebracht und danach wieder komplett entfernt werden, sodass durch dieses Device sowohl eine schnelle Flusswiederherstellung durch die Stententfaltung im Stenosebereich als auch die positiven Effekte einer Thrombektomie nutzbar werden (Papanagiotou et al. 2010).

Aktuell bestehen nach Veröffentlichung der SAMMPRIS Studie dahingehend Empfehlungen, dass eine interventionelle neuroradiologische Therapietechnik im Sinne einer PTAS nur noch bei einem hochselektierten Patientenkontinuum zur Anwendung kommen sollte. Denn trotz der 95%-igen technischen Erfolgsrate zeigte sich eine höhere periprozedurale Apoplex- und Todesrate von 14,7% innerhalb des ersten Jahres nach Intervention gegenüber einem aggressiven medikamentösen Management und damit ein signifikant schlechteres Ergebnis der PTAS (Derdeyn et al. 2014). Nur bei hochgradigen intrakraniellen Stenosen mit rezidivierender Symptomatik unter maximaler medikamentöser Therapie, d.h. einer doppelten Thrombozytenaggregationshemmung für 3 Monate und nachfolgender Monotherapie mit einem thrombozyten-aggregationshemmenden Präparat sowie Statintherapie zur Plaquestabilisierung, sollte eine PTAS als Ultima Ratio in Frage kommen (Hufschmidt 2013).

1.5.3 Der Wingspan™ Stent

Das Wingspan™ Stent-System (Abbildung 6(a)) wurde entwickelt für den Gebrauch in der interventionellen Behandlung intrakranieller Stenosen. Die initiale Herstellerfirma war Boston Scientific und der aktuelle Vertrieb erfolgt über die Firma Stryker Neurovascular. Der Wingspan™ Stent ist ein selbst-expandierbarer „over the wire“ Stent, sprich ein über einen Draht vorführbarer Stent, welcher aus Nitinol, einer Nickel-Titan-Legierung, besteht. Er besitzt ein „open-cell“ Design, was größere freie Arealfelder zwischen den Drahtbiegungen bedingt (siehe Abbildung 6(b)). Hierdurch wird laut Herstellerangaben eine größere Flexibilität und sanf-

tere Adaption an die Gefäßwand möglich. Dieses Design besitzt im Gegensatz zu den „closed-cell“ Stents eine geringere Rigidität und soll das Risiko eines Gefäßkinkings, d.h. einer Knickbildung, minimieren (Tadros et al. 2012). Der Wingspan™ Stent ist verfügbar in einer Durchmesserbreite von 2,5mm bis zu 4,5mm und Längen von 9mm bis zu 20mm. Zur Methode der Stent-Applikation empfahl der Hersteller die Vordilatation des stenosierten Gefäßabschnittes mittels Ballondilatation unter Verwendung des Gateway™ PTA Balloon Catheter. Hierfür stehen Ballons mit einem Durchmesser von 1,5mm bis 4,0mm (ab 2mm in 0,25mm-Abstufungen) und einer Länge von 9mm, 15mm und 20mm zur Verfügung. Ein Beispiel für diesen Ballontyp ist in Abbildung 6(c) gezeigt.

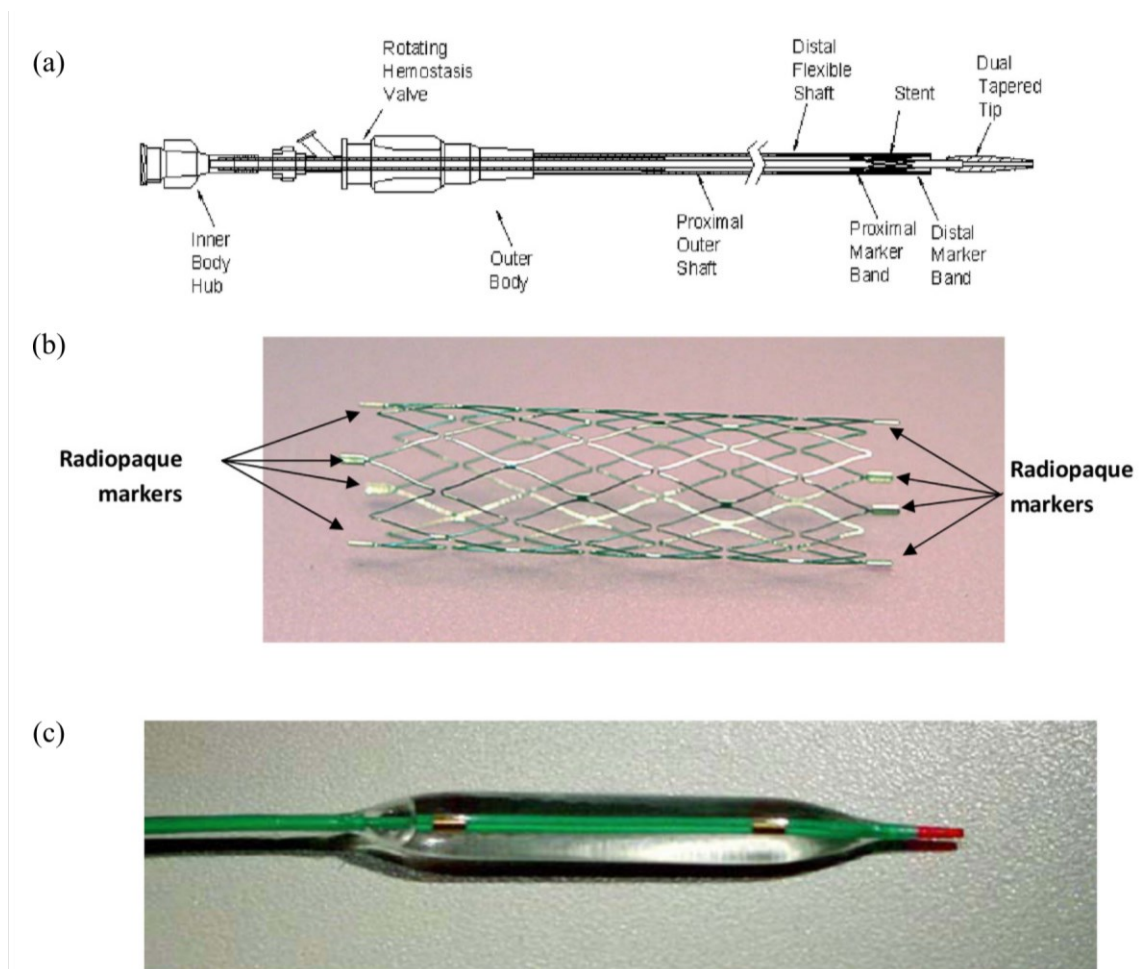


Abbildung 6: (a) Wingspan™ Stent-System, (b) entfalteter Wingspan™ Stent, (c) Gateway™ PTA-Ballon (aus Stryker Neurovascular Executive Summary-Wingspan Stent System Review).

Die Vordilatation mit dem Ballon-Katheter sollte, adaptiert an den Durchmesser des entsprechenden Zielgefäßes, 80% des Gefäßdurchmessers nicht überschreiten, um mögliche Komplikationen im Sinne von Gefäßrupturen oder Dissektionen bei der Ballondilatation zu vermeiden. Anschließend sollte der selbst-expandierbare Stent innerhalb des zuvor über die Ballon-Angioplastie erweiterten Gefäßbereichs freigesetzt werden. Der Stent übt nach Herstellerangaben bei und nach seiner selbstständigen Entfaltung einen minimalen Druck $\leq 0,1\text{atm}$ auf die

Gefäßwand aus. Druckpunkte befinden sich vor allem im proximalen und distalen Bereich der Gefäßeinengung und somit an den Enden des Stents, welche über radiogene Marker graphisch darstellbar sind.

Nach den initialen Angaben der Herstellerfirma Boston Scientific zum Vertrieb des Microstents ab dem Jahr 2005 sollte dieser Stent bei intrakraniellen Gefäßstenosen von mehr als 50% eingesetzt werden, wenn sich die alleinige medikamentös prophylaktische Therapie als unzureichend darstellte, da trotz Medikation erneute vorübergehende bzw. dauerhafte symptomatische neurologische Beeinträchtigungen auftraten, die in Zusammenhang mit dem verengten Gefäßareal standen. Nach Veröffentlichung der SAMMPRIS Studie erfolgte eine Überarbeitung der ursprünglichen Indikationskriterien und eine Einschränkung des empfohlenen Bereiches zur Anwendung des Wingspan™ Stents, welche in Abschnitt 5.1 nähere Erläuterung finden soll. Noch in der Registry Studie wurde dieser Stent als ein sicheres und für verschiedene Indikationen im intrakraniellen Anwendungsbereich einsetzbares modernes Device beschrieben, welches das Ziel der Reduktion eines erneuten Schlaganfallauftretens mit einem vertretbaren periprozeduralen Risiko bei dessen Applikation vereint. Für das 30-Tages-Schlaganfallrisiko ergab sich in der Zulassungsstudie eine Rate von 5,7% (Zaidat und Chimowitz 2008). Andere Autoren berichteten in später folgenden Anwendungsuntersuchungen höhere periprozedurale Komplikationsraten. In einer Untersuchung zu den Erfahrungen beim Einsatz dieses neuen Devices konnte bei 98,8% der Fälle die bestehende intrakranielle atherosklerotische Läsion in der ersten interventionellen Sitzung bei vorliegenden Stenosegraden von $\geq 70\%$ erfolgreich behandelt werden. Bei insgesamt 82 behandelten Stenosen zeigte sich in 6,1% der Interventionen eine schwere neurologische Komplikation, wobei hiervon der Großteil innerhalb von 30 Tagen nach Intervention zum Tod führte. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Anwendung des „Gateway™ balloon Wingspan™ stent“-Systems mit einer hohen technischen Erfolgsrate und einem akzeptablen periprozeduralen Morbiditätsrisiko verbunden ist (Fiorella et al. 2007).

In einer prospektiven Multi-Center-Studie wurden Patienten mit intrakraniellen Stenosen bei $\geq 50\%$ -igem Stenosegrad und einem mRS-Wert ≤ 3 , welche sich auf medikamentöse Therapiemaßnahmen refraktär zeigten, in eine Therapie mit dem „Gateway™ balloon Wingspan™ stent“-System eingeschlossen. Die ipsilaterale Schlaganfall- und Todesrate lag im 30-Tages-Intervall mit 4,5% niedriger als in der Wingspan™ Zulassungsstudie und stieg im 6-Monats-Intervall auf 7,0%, wobei sich eine gesamte Schlaganfallwahrscheinlichkeit von 9,7% sowie eine Gesamtmortalität von 2,3% ergaben. Diese Zahlen veranlassten die Autoren, den Einsatz dieses Devices bei entsprechend vorliegender Indikation als therapeutisch sinnvoll zu befürworten (Bose et al. 2007).

1.5.4 Komplikationsrisiken bei Anwendung der intrakraniellen Stenttherapie

Allgemeine Interventionsrisiken

Die Durchführung einer invasiven arteriellen angiographischen Methode ist mit allgemeinen Komplikationsrisiken verbunden. So können im Rahmen einer Angiographie die folgenden Nebenwirkungen auftreten: Blutungen, Hämatome und Aneurysmata nach arterieller Punktion im Leistenbereich, Herzrhythmusstörungen bei Passage von Führungsdraht und Kathetern, Gefäßdissektionen mit nachfolgenden Blutungen, hypotone Kreislaufreaktion sowie allergische Reaktion auf verwendete Medikamente sowie Kontrastmittel. Gerade die Manipulation innerhalb des intrakraniellen arteriellen Gefäßsystems birgt spezielle Risiken. Die einzelnen Interventionsschritte, wie das Verschieben des Drahtes, das Einbringen des Mikrokatheters, die Ballon-Angioplastie und die Freisetzung des Stents, sind mit unterschiedlichen Komplikationsrisiken verbunden. Jedoch ist das Auftreten von Komplikationen bei der interventionellen Stenttherapie auch abhängig von der Erfahrung und den praktischen Fertigkeiten des ausführenden Interventionalisten.

In verschiedenen Publikationen wurde beschrieben, dass es im Rahmen neuroradiologischer Interventionen und auch bereits bei allein diagnostischer Angiographie zu nachweisbaren Diffusionsstörungen kommen kann (Britt et al. 2000, Jaeger et al. 2001), wobei diese bilddiagnostisch nachweisbaren Hyperintensitäten jedoch nicht immer eine klinisch-neurologische Symptomatik bedingen müssen. Im englischsprachigen Raum nutzt man hierfür den Begriff des „silent embolism“ zur exakteren Beschreibung der detektierten Veränderungen (Bendszus et al. 1999). Auch ließen sich durch ein transkranielles doppler-sonographisches Monitoring während der Durchführung von Angioplastien der Arteria carotis direkt periprozedurale Mikroembolien nachweisen (Jordan et al. 1999).

In den Herstellerangaben zum Wingspan™ Stent wurden die folgenden potenziellen Nebenwirkungen bei der Anwendung dieses Systems dokumentiert: Aneurysma, Blutungen, Embolien (Luft-, Gewebe- oder durch Thrombose verursachte Embolien), Epileptischer Anfall, Fehlplatzierung des Stents; Gefäßdissektion, -perforation, -ruptur, -spasmus, -thrombose, -trauma, -verschluss und damit verbundene notwendige chirurgische Korrektur- und Eingriffsverfahren; Hämatom bedingte Schmerzen und /oder Infektion an der Zugangsstelle, Hypertonie/ Hypotonie, Hypervolämie, Infektion, In-Stent Restenose, Ischämie/ Infarkt, Koagulopathie, manifeste zerebrale Ischämie (Schlaganfall), Medikamentenreaktion auf Kontrastmittel oder Thrombozytenaggregationshemmer, neurologische Symptome, Pseudoaneurysma, Schmerzen; Embolisation, Thrombose und/oder Verschluss des Stents; Synkope, thromboembolische Episode, Tod, Vasospasmus, Verlagerung des Stents, vorübergehende Hirnischämie

(TIA). Während der Untersuchungen in Jena wurden Interventionen hinsichtlich des Auftretens der in Tabelle 1 aufgeführten Komplikationen evaluiert.

Tabelle 1: Erfasste Interventionskomplikationen mit Wingspan™ Stents am UKJ.

Neurologische Komplikationen	Nicht-neurologische Komplikationen	Allgemeine mit der Intervention in Zusammenhang stehende Komplikationen
Dissektion	Extrakranielle Blutungen	Anästhesiekomplikationen
Intrakranielle Blutung	Kardiovaskuläre Komplikationen	Methodenbedingte technische Komplikationen
Infarkt supratentoriell		
Infarkt infratentoriell	Infektionen	Lokale Komplikationen im Bereich der Punktionsstelle
Stent-Rezidivstenose		
In-Stent-Verschluss		Medikamentös bedingte Komplikationen

Hinsichtlich der Inzidenz des Auftretens verschiedener Komplikationen nach intrakranieller PTAS werden in der wissenschaftlichen Literatur unterschiedliche Angaben gemacht.

In einer Studie zur Wingspan™ Stent-Anwendung bei der Behandlung von größtenteils im anterioren Stromgebiet liegenden intrakraniellen Stenosen, wurde innerhalb eines postinterventionellen Zeitraums von 30 Tagen ein niedriges Risiko von 6,1% angegeben, eine schwerwiegende neurologische Komplikation zu entwickeln (Fiorella et al. 2007).

Bezüglich des Einsatzes der PTAS im vertebro-basilären Stromgebiet wurde in einer retrospektiven Auswertung ein Gesamtrisiko von Schlaganfall und Tod von 28% sowie das Risiko eines zu massiven Behinderungen führenden Schlaganfalls, inklusive tödlicher Schlaganfälle, von 16% angegeben (Gress et al. 2002). Das eine PTAS speziell im hinteren intrakraniellen Stromgebiet lebensbedrohliche Komplikationen mit sich bringen kann, wurde mehrfach beschrieben (Rasmussen et al. 2000). Dies wurde auch in einer retrospektiven Untersuchung unterstrichen, in der sich bei knapp einem Drittel der mit PTAS im vertebro-basilären Stromgebiet behandelten Patienten Komplikationen zeigten. Diese retrospektive Analyse zum Einsatz der PTAS bei der Behandlung von symptomatischen, auf eine rein medikamentöse Behandlung refraktären vertebro-basilären Stenosen beschrieb bei rund 27% der Behandlungsfälle periprozedurale Todesfälle und bei rund 9% Tod bedingt durch einen Perforatorenverschluss mit Ponsinfarkt. In 14% zeigte sich in der Nachkontrolle innerhalb des Stents eine Intimahyperplasie und bei 14% wurde proximal des Stents eine neue Stenose sowie eine aneurysmatische Aussackung der BA nachgewiesen. Es resultierte die Schlussfolgerung einer strengen Indikationsstellung sowie der Verweis auf die Notwendigkeit, Langzeitergebnisse der Anwendung der PTAS im vertebro-basilären Stromgebiet abzuwarten, bevor eine Empfehlung zu dieser Behandlungstechnik gegeben werden kann (Levy et al. 2001).

Im Folgenden soll auf einige spezielle Risiken, die mit der Stent-Angioplastie der intrakraniellen Gefäße verbunden sind, und das entsprechende Komplikationsmanagement eingegangen

werden. Kommt es im Rahmen einer Vordilatation des Gefäßes durch eine Ballon-Angioplastie zu Gefäßwandverletzungen wie Dissektionen, Gefäßperforationen oder Intima-Flapbildung, kann die Gefäßkontinuität durch die Applikation eines endoluminalen Stents wiederhergestellt werden. Dissektionen und Perforationen intrakranieller Gefäße können eine therapiebedürftige Subarachnoidalblutung mit folgenden Vasospasmen bedingen. Vasospastische Gefäßreaktionen können über spasmolytisch wirkende Medikamente wie bspw. Nimodipin, die über die Spüllösung eines endoluminal liegenden Katheters eingebracht werden, behandelt werden. Eine weitere Komplikationsvariante stellen akute periinterventionell auftretende Thrombosen dar. Diese werden pathophysiologisch auf eine akute Thrombozytenaggregation innerhalb des Interventionsareals zurückgeführt, wenn es zu einer interventionsbedingten Schädigung der Gefäßwand kommt, die eine Aktivierung der Gerinnungskaskade verursacht. Dieser Prozess kann durch intraarteriell einliegendes Fremdmaterial noch getriggert werden. Auch können durch die Manipulation an arteriosklerotisch veränderten Gefäßwänden emboligene Thromben in die arterielle Flussbahn eingeschwemmt werden und zu Infarzierungen in Endstromgebieten führen. Die Mobilisierung von Plaquematerial durch intraarterielle Manipulation, welches zu distalen Embolisierungen führt, wurde auch in einer postmortem Untersuchung bestätigt (Manninen et al. 1999). Auch sind in der Fachliteratur Berichte über akute Gefäßverschlüsse und subarachnoidale Blutungen nach Vordilatation mit dem Gateway™-Ballon zu finden (Guo et al. 2011). Ursächlich hierfür kann sein, dass es bei einer Ballondilatation mit einem in Bezug auf den Gefäßdurchmesser überdimensionierten Ballon zu einer Dissektion der Gefäßwand kommen kann. Hierdurch kann eine akute Lumeneinengung entstehen oder es kommt durch das Dissekat und die konsekutive Einblutung in die Gefäßwand zu einer Verlegung von Ostien abgehender Gefäße. Höchst problematisch ist eine derartige Komplikation insbesondere im Bereich der Arteria basilaris, die den sensiblen Hirnstamm über zarte Ponsgefäße versorgt, wie auch bei der ACM, die sich komplex verzweigt und viele direkt abgehende Seitenäste besitzt, welche jeweils autonome Versorgungsgebiete besitzen. Kommt es gar zu einem Durchbruch der äußersten Gefäßbarriere, d.h. einer Gefäßperforation, ist eine Subarachnoidalblutung die Folge, die per se bereits eine hohe Mortalität von über 40% innerhalb von 48h aufweist (Edjlali et al. 2015). Als eine spezifische Komplikation beim Einsatz von Stents können Seitenastverschlüsse auftreten. Diese Problematik wurde bereits bei kardiologischen Interventionen detektiert (Caputo et al. 1996, Cohen und Baim 1999). Zur Verlegung der Öffnungen der Seitenastgefäße kann es direkt durch die Stent-Struts, den dünnen Drahtteilen des Stent-Gitternetzes, kommen oder aber es wird durch das Einbringen des Stents und bei dessen Expansion thrombotisches Plaquematerial longitudinal vor die Ostien verschoben.

Das Hyperperfusionssyndrom

Ein klinisches Syndrom, das selten nach endovaskulären Rekanalisationsmaßnahmen auftreten, aber einen schwerwiegenden Verlauf nehmen kann, ist das bereits 1987 nach Karotis-TEA beschriebene Hyperperfusionssyndrom (Reigel et al. 1987). Dieses Syndrom wurde ebenfalls für extrakranielle Karotis-Revaskularisationen sowohl über TEA als auch PTAS beschrieben (Moulakakis et al. 2008). Klinisch symptomatische Charakteristika sind das Auftreten von Kopfschmerzen, welche sich bei Orthostase oder Blutdruckabsenkung bessern, epileptische Krampfanfälle, fokale-neurologische Defizite, intrazerebrale Ödeme und Hirnblutung, welche Stunden bis Tage nach erfolgreicher Rekanalisation auftreten können. Intrakranielle Blutungen treten dabei mit einer Häufigkeit von 2% auf. Bei endovaskulären Therapien tritt das Hyperperfusionssyndrom früher auf als nach operativer TEA. Die Häufigkeit des Hyperperfusionssyndroms liegt bei 1% nach Karotis-Rekanalisation sowie nach Eingriffen zur Gefäßrekanalisation im vorderen als auch vertebro-basilären Stromgebiet. Es zeigt sich eine unkontrollierte arterielle Hypertonie, die zu einer Erhöhung der mittleren Flussgeschwindigkeit in der ACM um mehr als 100% führt. Pathophysiologischen Hintergrund bildet die Kombination aus einer chronischen poststenotischen Minderperfusion mit (sub-)maximaler Vasodilatation durch gestörte Autoregulation und dem extremen Anstieg des Perfusionsdruckes nach Rekanalisation. Durch die Bildung freier Sauerstoffradikale kommt es zu einer Endotheldysfunktion und anhaltender Autoregulationsstörung. Als Break-through-Phänomen wird das Durchbrechen der Obergrenze der zerebralen Autoregulation bezeichnet, die zu der intrakraniellen Hyperperfusion mit folgender interstitieller Ödembildung führt. Bilddiagnostisch sind im cCT eine diffuse Parenchymschwellung, Marklagerhypodensität ipsilateral zur rekanalisierten Gefäßseite und ggf. kortexnahe parenchymatöse Blutungen sowie gelegentlich Zeichen einer SAB zu sehen. Im cMRT zeigt sich bei Vorliegen eines Hyperperfusionssyndroms in der T₂-Wichtung eine Signalanhebung in der weißen Substanz der behandelten Seite. In den diffusionsgewichteten Aufnahmen zeigt sich keine Diffusionsstörung, da es sich um einen vasogenen Ödembildungsprozess handelt. Therapeutisch stehen ein engmaschiges hämodynamisches Monitoring und die Gabe antihypertensiver Medikamente im Vordergrund (Hufschmidt 2013).

Das Problem der In-Stent Restenosen (engl. in-stent restenosis = ISR)

Ein langfristiges Problem nach der interventionellen intrakraniellen Stenttherapie ist das Wiederauftreten einer Stenose innerhalb des gestenteten Gefäßbereiches, auch als Rezidivstenose bezeichnet. Von einer Rezidivstenose kann gesprochen werden, wenn es zu einer intraarteriellen Lumeneinengung von über 50% nach technisch erfolgreicher Intervention kommt. Für das Auftreten dieser erneuten Gefäßverengung besteht die pathophysiologische Hypothese, dass

durch das einliegende Fremdmaterial eine Intimahyperplasie induziert wird, die zur Einengung des Lumens beiträgt. Um Rezidivstenosen innerhalb des behandelten Gefäßareals frühzeitig zu detektieren, nimmt die regelmäßige Durchführung von Kontrolluntersuchungen, wie bspw. neurosonographischer Verfahren, einen relevanten Stellenwert in der postinterventionellen Nachsorge ein.

Um das Risiko einer Rezidivstenose im gestenteten Gefäßabschnitt zu reduzieren, wurden verschiedene Vorgehensweisen beschrieben, wie bspw. der Einsatz von medikamentös beschichteten Stent-Systemen, welche eine Intimareaktion reduzieren sollen. Jedoch zeigten sich auch in der Anwendung derartiger Stents Probleme, wie das gehäufte Auftreten von akuten thrombotischen Verschlüssen (Roth 2005).

Alternativ wurde zur Prävention von Rezidivstenosen in nicht medikamentös beschichteten Stent-Systemen eine Vordilatation der Stenose mit medikamentös beschichteten Ballons, gefolgt von einer Stent-Applikation, praktiziert. Diese interventionelle Methode mit dem Einsatz des „drug-eluting balloons“, eines mit Paclitaxel beschichteten SeQuent Please der Firma Braun zur PTA, und der nachfolgenden Implantation eines selbst-expandierbaren Enterprise Stents der Firma Codman zeigte eine kombinierte Schlaganfall- und Todesrate $\leq 5\%$ innerhalb von 30 Tagen nach Intervention. Bei 3% der mit diesen Verfahren therapierten intrakraniellen Läsionen zeigte sich in der Nachuntersuchung eine Rezidivstenose (Vajda et al. 2013).

Auch am UKJ wurde die PTAS-Methode modifiziert, um der Rezidivstenoseproblematik Rechnung zu tragen. Es wurde versucht, über den gezielten Einsatz einer Ballonnachdilatation mit unbeschichteten Ballon-Systemen - nach einer unzureichenden Eröffnung des Gefäßlumens infolge der Stent-Applikation - eine Optimierung der Lumenerweiterung zu erreichen und somit das Rezidivstenoserisiko zu reduzieren.

Bei einer Studie zur Anwendung des Wingspan™ Stents wurde bei ungefähr einem Drittel der Fälle die Entwicklung einer intrakraniellen In-Stent Restenose beschrieben. 80,6% der Rezidivstenosen wurden einer erneuten interventionellen Therapie zugeführt. Zur Behandlung der über 50%-igen Rezidivstenosen kamen eine alleinige PTA oder eine erneute PTAS zur Anwendung, wobei diese Interventionen unter dem Begriff „TLR“, target lesion revascularization, zusammengefasst wurden. Jedoch zeigten sich in der Nachbeobachtung bei 50% der Fälle erneute In-Stent Restenosen in der DSA, sodass zum Teil bis zu 3 Wiederholungseingriffe pro Patient notwendig wurden. Es wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass eine erneute Intervention mit PTA oder PTAS eine Behandlungsstrategie zusammen mit einer medikamentösen Behandlung sein kann, sich jedoch bei der Hälfte der Fälle unbefriedigende Endergebnisse mit Stenoserezidiven zeigten (Fiorella et al. 2009).

2 Ziele der Arbeit

Zielsetzung dieser retrospektiven Auswertung ist es, den Einsatz des Wingspan™ Stents am Universitätsklinikum Jena als Behandlungsoption bei intrakraniellen Stenosen hinsichtlich des Behandlungserfolges und der aufgetretenen Komplikationen zu überprüfen. In Bezug auf die Entstehung und Durchführung dieser Promotionsarbeit bestand keinerlei Verbindung oder finanzielle Unterstützung seitens der Herstellerfirma des Wingspan™ Stents.

Die Betrachtung dieses Stent-Systems basiert auf der Tatsache, dass dieses Device in der Sektion für Neuroradiologie am Universitätsklinikum Jena häufig eingesetzt wurde und somit für statistische Auswertungen eine hinreichend große Patientengruppe zu erwarten war. Die einzelnen auf dem Markt erhältlichen Stenttypen zum intrakraniellen Einsatz variieren unter anderem hinsichtlich Design, Material und Applikationstechnik. Wären in die zu untersuchende Studiengruppe Interventionen mit verschiedenen Stenttypen einbezogen worden, hätte dies die Einschränkung der Vergleichbarkeit sowie eine Schwächung der Aussagekraft durch niedrigere Fallzahlen zu Folge gehabt. Aus diesem Grund fokussierte die vorliegende Analyse auf einen speziellen Stenttyp.

In die Betrachtung wurden sowohl der präventive Einsatz bei hochgradigen asymptomatischen und symptomatischen intrakraniellen Stenosen als auch die Verwendung des Stent-Systems im Rahmen von akuten intrakraniellen Gefäßverschlüssen einbezogen. Die Auswertung schließt nur Patienten ein, bei denen innerhalb des betrachteten Untersuchungszeitraums mindestens ein Wingspan™ Stent bei diagnostizierter intrakranieller Stenose appliziert wurde. Dies dient der Vergleichbarkeit innerhalb der Patientengruppe und stellt das gemeinsame Gruppenmerkmal dar.

Am Uniklinikum Jena kam eine modifizierte Methode in der Applikation des Wingspan™ Stents zur Anwendung. Hierbei wurde weitestgehend auf die Vordilatation der Stenose mittels Ballon-Angioplastie verzichtet und stattdessen bei unzureichender Gefäßeröffnung von weniger als 50% durch die Stent-Angioplastie eine gezielte Ballonnachdilatation unter Zuhilfenahme verschiedener Ballon-Systeme innerhalb des einliegenden Stents durchgeführt. Diesem Vorgehen liegt die Intention zu Grunde, die Gefahr einer Gefäßdissektion bei Durchführung der initialen Ballondilatation vor Stent-Applikation zu minimieren und das Risiko von In-Stent Restenosen zu reduzieren.

In den einleitenden Kapiteln der Arbeit wurden die Gefäßpathologie der intrakraniellen Stenose charakterisiert und verfügbare diagnostische Nachweismethoden sowie verschiedene therapeutische Optionen vorgestellt.

Im Methodenteil werden das spezielle diagnostische und therapeutische Prozedere am Universitätsklinikum Jena, die verwendeten Score-Systeme zur Bewertung des individuellen Risikoprofils der Patientengruppe und des postinterventionellen Behandlungserfolges sowie die durchgeführten statistischen Testverfahren näher erläutert. Den Grundstein der Auswertung bildet die mit Access 2003 erstellte Datenbank. Diese wurde entwickelt, um retrospektive Auswertungen der Sektion für Neuroradiologie zu erleichtern. Weiterhin erfolgte die Auswertung von bildgebenden Untersuchungen und das Ausmessen prä- und postinterventioneller Gefäßdurchmesser anhand von DSA-Bildern. Auf Basis der verfügbaren Krankenunterlagen der Patienten wurden retrospektiv der NIHSS-Wert und der mRS-Wert ermittelt, um das Outcome der Patienten nach Intervention zum Entlassungszeitpunkt sowie zum Nachuntersuchungszeitpunkt jeweils mit dem Symptomzeitpunkt vergleichen zu können.

Im Ergebnisteil dieser Arbeit sollen die technische Machbarkeit, die Durchführungssicherheit sowie der Behandlungserfolg der modifizierten Methode der Wingspan™ Stent-Applikation am Universitätsklinikum Jena evaluiert werden. Weiterhin wird die behandelte Patientengruppe hinsichtlich des vorliegenden kardiovaskulären Risikoprofils näher betrachtet. Wert wird auch auf die Analyse des prä- und postinterventionellen Prozedere sowie des Auftretens von periprozeduralen Komplikationen gelegt. Um eine Einschätzung hinsichtlich des Auftretens von Rezidivstenosen geben zu können, wurden die erfolgten Nachuntersuchungen ausgewertet. Ein weiteres Ziel stellt die Prüfung auf Zusammenhänge zwischen dem kardiovaskulären Risikoprofil, dem Alter der Patienten, der Gefäßlokalisation der Stenose, dem Prozedere der Stent-Applikation und dem klinischen Outcome der Patienten, dem Auftreten von postinterventionellen Infarkten sowie der Wahrscheinlichkeit einer In-Stent Restenose dar.

Mit Veröffentlichung der Studienergebnisse von SAMMPRIS und VISSIT wurde die Diskussion um die Indikationsstellung zur intrakraniellen Stenttherapie sowie deren Nutzen neu belebt. Die Ergebnisse aus Jena sollen innerhalb des Diskussionsteils eine Einordnung und Bewertung unter Berücksichtigung von vorliegenden wissenschaftlichen Publikationen finden. An dieser Stelle sollen auch mögliche Fehlerquellen und Einschränkungen der vorliegenden Datenanalyse Eingang in eine kritische Betrachtung finden.

Den Abschluss der Promotionsarbeit bildet das Kapitel Schlussfolgerungen, in dem ein Fazit zu den Untersuchungsergebnissen gegeben wird.

3 Methodik

3.1 Prozedere und Durchführung einer neuroradiologischen Intervention mit dem Wingspan™ Stent am Universitätsklinikum Jena

3.1.1 Klinisch-neurologische Untersuchung

Die klinisch-neurologische Untersuchung beinhaltete bei allen Patienten die Erfassung des neurologischen Status zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Universitätsklinikum Jena. Kollegen der Abteilungen für Neurologie und Neurochirurgie führten die Untersuchung durch und dokumentierten die Befunde elektronisch in klinikinternen Dokumentationsprogrammen. Zur Verlaufsdokumentation erfolgten innerhalb der intensivmedizinischen Beobachtungs- und Behandlungsphase nach Intervention weitere klinisch-neurologische Untersuchungen. Letztendlich wurde der neurologische Status vor Entlassung bzw. Verlegung erhoben und abschließend im Verlegungs- bzw. Entlassungsbericht dokumentiert. Den Patienten wurden entsprechend ihrer Symptomcharakteristika verschiedene Aufnahmediagnosen durch die behandelnden Ärzte zugeordnet. Bei dem Vorliegen einer manifesten neurologischen Störung mit entsprechendem Korrelat in der neuroradiologischen Bildgebung wurde die Diagnose Schlaganfall vergeben. Die Diagnose TIA wurde gestellt, wenn die neurologische Symptomatik innerhalb von 24 Stunden rückläufig war, keine dauerhafte neurologische Beeinträchtigung bestehen blieb und in der bildmorphologischen Betrachtung des Gehirns keine Schädigungsareale detektiert wurden.

3.1.2 Planung und Ablauf einer neuroradiologischen Intervention

Am Universitätsklinikum Jena fanden Standard Operating Procedures (SOPs) Anwendung, welche in Übereinkunft von Gefäßchirurgie, Neurologie, Neuroradiologie und Zentraler Notaufnahme mit dem Ziel der Standardisierung von diagnostischen und therapeutischen Verfahren entwickelt wurden. Die drei für diese Auswertung relevanten SOP-Protokolle sind im Anhang zu finden. Im Anhang A wird die Verfahrensweise zur „Bildgebung bei Verdacht auf akuten ischämischen Schlaganfall“ beschrieben, in Anhang B sind die Details zur „Behandlung von Stenosen der A. carotis interna“ nachzulesen und in Anhang C wird das Vorgehen bei „Endovaskulärer Rekanalisation von intrakraniellen Gefäßverschlüssen“ erläutert.

Die Stellung der Indikation zur endovaskulären neuroradiologischen Therapie erfolgte bei allen Patienten dieser Untersuchung in interdisziplinärer Entscheidung zwischen Neuroradiologen und Neurologen beziehungsweise Neurochirurgen unter Berücksichtigung der Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften und der zum entsprechenden Zeitpunkt verfügbaren wissenschaftlichen Datenlage. In den Entscheidungsprozess wurden die individuelle Symp-

tomatik, die Krankengeschichte, der Schweregrad und die Prognose der vorliegenden Gefäßpathologie sowie die Wünsche des Patienten oder der weisungsbefugten Betreuungsperson einbezogen. In der Regel wurden die Patienten bzw. die bevollmächtigten Betreuer sowohl von neurologischer bzw. neurochirurgischer Seite als auch durch die Neuroradiologen über die verfügbaren Therapieoptionen sowie deren Chancen und Risiken aufgeklärt und damit in die Entscheidungsfindung partizipativ eingebunden. Bei dem Vorliegen einer Notfallindikation im Falle von lebensbedrohlichen Gefäßverschlüssen, die unbehandelt zum Tod des Patienten geführt hätten, wurden die entsprechend verantwortlichen Personen im Anschluss an die Intervention über das durchgeführte Prozedere informiert. Es erfolgte keine Behandlung im Rahmen von durch Herstellerfirmen gesponserten Studien.

Maßgeblich entscheidend für die Indikationsstellung zur diagnostischen Angiographie mit Bereitschaft zur intrakraniellen Stent-Angioplastie war der Verdacht auf das Vorhandensein einer mindestens 50%-igen intrakraniellen Stenose. Die Vermutung des Vorliegens einer intrakraniellen Gefäßstenose ergab sich aus den Befunden externer als auch interner bilddiagnostischer Voruntersuchungen einschließlich des Vorhandenseins von für ein betroffenes Gefäßareal typischen klinischen Symptomen. Je nach Verfügbarkeit wurde versucht, über doppler- bzw. duplexsonographische Untersuchungen oder andere bildgebende Verfahren die Vermutung einer intrakraniellen Stenose zu verifizieren. Als hinreichendes symptomatisches Kriterium zur Indikationsstellung einer DSA in Interventionsbereitschaft zählten TIA oder Apoplex im Zusammenhang mit einer ipsilateral gelegenen, bilddiagnostisch bestätigten Stenose. In 2 Fällen wurden jedoch asymptotische hochgradige Stenosen behandelt: in einem Fall aufgrund eines progredienten Stenosegrades und in dem anderen Fall aufgrund einer progredienten In-Stent Restenose.

3.1.3 Präinterventionelles klinisches Management

Regulär wurde vor Intervention durch die entsprechende Fachabteilung eine Laborkontrolle spezifischer Parameter durchgeführt. In den meisten Fällen erfolgte bei Erstvorstellung in der Klinik das Aufnahmelauf der Neurologie mit der Bestimmung der folgenden Parameter: kleines Blutbild, Differentialblutbild, Gerinnungsdiagnostik (PTT, INR/Quick), BSG, CRP, Elektrolyte (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+}), Glucose, HbA1c, CK, ALAT, ASAT, γ GT, TSH, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin gesamt sowie Basis-Urinstatus. In Ergänzung wurde bei V.a. zerebrale Ischämie zusätzlich eine Bestimmung von cTnI, Albumin, Cholesterin, Triglyceriden, LDL, HDL und einem Blutzuckertagesprofil durchgeführt. Eine Zeit lang erfolgte die Messung von Homocystein- und Folsäurespiegeln zu Forschungszwecken. Je nach Fragestellung wurde dieses Vorgehen um ein Thrombophiliescreening oder die Bestimmung von Vaskulitislaborparametern ergänzt.

Zur Bestimmung der Thrombozytenfunktion unter Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern wurde der Multiplate Test (MULTIplate PLATElet function analyzer) verwendet. Dieser Test kann zum Therapiemonitoring eingesetzt werden und scheint geeignet „non-responder“ bzw. „fast metabolizer“ zu erkennen, wobei bisher noch wenige prospektive Daten bezüglich der Aussagekraft dieses Testverfahrens vorliegen und Zweifel an der Vorhersagekraft verschiedener Testverfahren zur Thrombozytenfunktionsmessung bestehen (Breet et al. 2010). Teil des Multiplate Tests ist der ADP-Test, der eine Evaluation der langfristigen Clopidogreleinstellung erlaubt. Auch der ASPI-Test ist Bestandteil der Multiplate-Analyse und ermöglicht die Kontrolle bei ASS-Dauertherapie. Weiterer Diagnostikbestandteil ist der TRAP-Test, der die Feststellung des ASS-Responderstatus erlaubt und der Überprüfung der Effektivität der Thrombozytenaggregationshemmung dient (Jennings 2009, Siller-Matula et al. 2010).

Bei Patienten mit Diabetes, die auf das Medikament Metformin eingestellt waren, erfolgte nach Möglichkeit 48 Stunden vor Durchführung der Angiographie eine Umstellung auf eine Insulintherapie. Grund für dieses Prozedere war, dass bei diesem Medikament vom Biguanid-Typ in kombinierter Gabe mit den zur Angiographie eingesetzten jodhaltigen Kontrastmitteln das Risiko der Entwicklung einer Laktatazidose bestand. Im Rahmen der Angiographie kann es zu einer Verschlechterung der Ausscheidungsfunktion der Nieren kommen, wodurch Metformin nicht ausreichend renal eliminiert werden kann, sodass es akkumulieren und Stoffwechselentgleisungen bedingen kann. Die Bestimmung der Schilddrüsenhormone stellt eine weitere wichtige Maßnahme im Vorfeld der Intervention dar, um ggf. bei Vorliegen einer Hyperthyreose prophylaktische Maßnahmen vor Einsatz jodhaltiger Kontrastmittel ergreifen zu können. Ebenso ist die Bestimmung der Nierenfunktion für das entsprechende peri- und postinterventionelle Management sehr bedeutsam.

Die Standardmedikation vor neuroradiologischer Intervention zur prophylaktischen Thrombozytenaggregationshemmung bei diagnostizierten intrakraniellen Gefäßverengungen basiert auf der täglichen peroralen Einnahme von 100mg ASS mit Beginn mindestens drei Tage vor der Intervention oder alternativ der Gabe von mindestens 300mg ASS peroral einen Tag vor der Intervention. Wenn eine genaue Medikamentenanamnese der Patienten nicht verfügbar war oder die Compliance bzgl. der präinterventionellen ASS-Einnahme nicht gesichert war, wurde kurz vor oder während der Intervention 500mg ASS intravenös appliziert.

Die Wichtigkeit des periprozeduralen Managements unterstreicht auch eine Analyse, die sich mit periprozeduralen Einflussfaktoren auf das Outcome der Patienten befasste. Es wurde die Empfehlung gegeben, eine kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung aus ASS und Clopidogrel 5 bis 7 Tage vor Intervention und für einen Zeitraum von 90 Tagen nach PTAS

anzustreben. Weiterhin wurde empfohlen, während der Intervention einen Zielwert der „activated clotting time“ zwischen 250-300sec durch den intravenösen Einsatz von unfractioniertem Heparin anzustreben. Dieses sollte in Boli von 70-80I.E. pro kg Körpergewicht appliziert werden (Zaidat 2009).

3.1.4 Anästhesievorbereitung

Bei planbarer elektiver Intervention erfolgte in allen Fällen ein Vorgespräch der Abteilung für Anästhesie, in dem das individuelle Risikoprofil des Patienten erfasst und der Patient über mögliche Narkosekomplikationen aufgeklärt wurde. Bei einer Indikationsstellung zur Intervention bei lebensbedrohlichen Notfällen, wie bspw. bei akuten lokalen Gefäßverschlüssen, die einer mechanischen Rekanalisation bedurften, musste auf dieses Prozedere verzichtet werden. Alle neuroradiologischen Behandlungen wurden in Vollnarkose durchgeführt, um Komplikationsrisiken, bedingt durch Schmerzen und Bewegungen des Patienten, zu minimieren. Weiterhin zeichnete sich der diensthabende Anästhesist für die Kontrolle und Einstellung der Blutdruckwerte sowie therapeutische Maßnahmen bei möglicher kardiopulmonaler Instabilität oder dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen unter der Intervention verantwortlich.

3.1.5 Neuroradiologischer Interventionsablauf bei intrakranieller Stent-Angioplastie am UKJ

Alle endovaskulären intrakraniellen Interventionen erfolgten unter Gebrauch eines biplanen Röntgen-Angiographie-Systems (Axiom, Siemens, Erlangen, Germany). Der Vorteil des biplanen Systems mit 2 Aufnahmeebenen ist es, dass zwei Aufnahmepositionen mit einer einzigen Kontrastmittelinjektion darstellbar werden und somit auch der Einsatz an Kontrastmittel für den Patienten reduziert werden kann. Nach Punktion einer Femoralarterie in Seldinger-technik erfolgte regulär die komplette angiographische Darstellung des vorderen und hinteren zerebralen Gefäßkreislaufs zur diagnostischen Einschätzung der vorliegenden Gefäßpathologien sowie zur Abschätzung des Interventionsbedarfes. Mit Beginn der Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) wurden 3.000I.E. Heparin intravenös appliziert. Zusätzlich wurden der arteriellen Spülflüssigkeit 1.000I.E. Heparin pro Liter zugesetzt. Die DSA-Bilder wurden generiert nach Injektion von 4-6ml Kontrastmittel (zumeist Ultravist 3000, Bayer-Schering, Berlin, Germany) durch den Interventionalisten. Um das Risiko periprozeduraler Blutungskomplikationen zu minimieren, wurde der zweite Thrombozytenaggregationshemmer Tirofiban in gewichtsadaptierter Dosierung erst direkt vor der Stentfreisetzung intravenös verabreicht. Tirofiban wurde weiter kontinuierlich als Infusion bis 8h nach dem oralen Loading mit 300mg Clopidogrel intravenös zugeführt. Wurde die Indikation zur Stent-Angioplastie gestellt, war vor Setzung des Stents eine Reihe von invasiven Arbeitsschritten erforderlich. Ent-

sprechend dem zu behandelnden Gefäßabschnitt wurde ein Koaxialkatheter, wahlweise 5F oder 6F, mit seiner Spitze bis vor den betreffenden intrakraniellen Gefäßabschnitt vorgeschoben. Die betroffenen Gefäßsegmente befanden sich im Bereich von intrakranieller ACI, ACM, ACA, ACP, BA sowie intrakranieller VA. Wurde thrombotisches intraluminal liegendes Material detektiert, erfolgte ein Bergungsversuch des Thrombus mit speziellen Absaugkathetern oder dem Einsatz anderer Devices wie bspw. dem Endovascular Snare®-System oder der Spritzenaspiration. Es folgte der Versuch, die Stenose mittels Mikrokatheter zu passieren. Eine Vordilatation des verengten Gefäßabschnittes wurde mit dem Ziel der Vermeidung von Komplikationen wie intrakraniellen Gefäßrupturen und Dissektionen nicht routinemäßig durchgeführt. In anderen neuroradiologischen Zentren wird die Vordilatation der Stenose mit dem entsprechenden Gateway™ Ballon vor der Stentfreisetzung regulär praktiziert. Intrakranielle Stenosen wurden routinemäßig mit einem 0,014-Inch-Guidewire-Draht (Expedition 14) passiert. Daraufhin erfolgte das Einbringen des Wingspan™ Stents über das zugehörige Katheter-System in den Stenosebereich des Gefäßes sowie dessen Platzierung und Freisetzung. Die Verfahrensschritte zur Positionierung und Freisetzung des Stents nach Herstellerempfehlung sind in Abbildung 7 schematisch dargestellt.

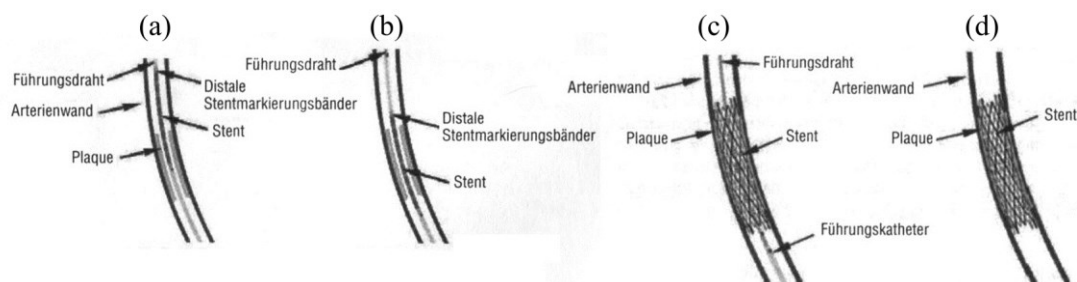


Abbildung 7: Verfahrensschritte der Applikation des Wingspan™ Stents, entnommen der Gebrauchsanweisung der Herstellerfirma zum Wingspan™ Stent-System mit Gateway™ PTA-Ballon-Katheter: (a) Vorschieben des Führungsdrahtes, (b) Ausrichten des Stents vor Freisetzung, (c) Positionierung des Stents, (d) freigesetzter Stent.

Über den einliegenden 0,36mm (0,014inch) dünnen Führungsdraht und das zum Stent zugehörige Transportsystem wird das Wingspan™ Stent-System (Abbildung 6(a)) aufgezogen und vorsichtig in den Führungskatheter vorgeschoben. Nach Öffnung des hämostatischen Ventils des Führungskatheters wird das Stent-System unter Röntgendurchleuchtung über den Führungsdraht vorgeschoben, bis der Stent leicht distal der Zielläsion entfernt zu liegen kommt. Das hämostatische Drehventil des äußeren Körpers des Stent-Transportsystems wird gelöst und der innere Körper des Transportsystems wird so lange vorgeschoben, bis sich der proximale strahlenundurchlässige Markierungsbandansatz gerade noch proximal zum Stent befindet. Dann wird das hämostatische Ventil des äußeren Körpers festgezogen. Daraufhin wird der Ansatz des äußeren Körpers des Transportsystems leicht zurückgezogen, bis der Stent direkt innerhalb der Zielläsionsstelle ausgerichtet ist. Durch das Zurückziehen des Transport-

systems wird die endgültige Platzierung des Stents erreicht. Es folgt die Freisetzung des Stents, indem das hämostatische Drehventil auf dem äußeren Körper des Transportsystems gelöst wird, wobei anschließend der innere Körper des Transportsystems mit einer Hand gehalten werden muss, während mit der anderen Hand der Ansatz des äußeren Körpers des Transportsystems zurückgezogen wird. Es kommt zu einer Spreizung der Markierungsbänder am distalen Stentende, was eine erfolgreiche Stentöffnung anzeigt. Während der Stentöffnung sollte der äußere Körper des Transportsystems nicht weiter vorgeschoben und Bewegungen des Stents vermieden werden, um das Zielgefäß nicht zu beschädigen. Nach vollständiger Freisetzung des Stents wird das hämostatische Ventil des äußeren Körpers vom Transportsystem festgezogen und das Wingspan™ Stent-System vorsichtig entfernt.

Konnte dieses Vorgehen der Stent-Applikation ohne vorhergehende PTA allein die zuvor bestehende Gefäßeinengung beseitigen, wurde keine weitere manipulative Maßnahme durchgeführt. Wenn nach der Entfaltung des Wingspan™ Stents eine Residualstenose von über 50% innerhalb des abgesetzten Stents detektiert wurde, erfolgte eine Nachdilatation mittels Ballon. Dies erfolgte stets unter dem Aspekt der Reduktion des Risikos einer In-Stent Restenose. Hierzu wurden Ballon-Katheter-Systeme der Marken Maverick™ (mit Durchmessern von 2; 2,5; 3; 3,5 oder 4mm) und Gateway™ (mit Durchmessern von 1,5; 2,5; 3 oder 4mm) und einer Länge von 9 bzw. 15mm verwendet. Die Ballon-Katheter wurden ins Stentlumen vorgeschoben, in der Mitte des Stents platziert und der Ballon auf bis zu 80% des aktuellen Gefäßlumens im Stentbereich dilatiert. Hierdurch konnte bei unzureichender Lumeneröffnung des Gefäßes durch den selbst-expandierbaren Stent eine weitere Anmodellierung des Stents an die Gefäßwand und eine Erweiterung des Stenosebereichs erreicht werden. Alle behandelten Gefäßpathologien wurden im Hinblick auf ihre Lokalisation und das Ausmaß der Stenose charakterisiert. Dies wurde im Interventionsbericht dokumentiert. In diesem Bericht wurden ebenfalls die durchgeführten Interventionstechniken, aufgetretene periinterventionelle Komplikationen sowie das verwendete Material beschrieben. Zum Verschluss der arteriellen Punktionsstelle wurde nach Beendigung der Intervention das ANGIO-SEAL®-System verwendet.

3.1.6 Fallvignette einer akuten sekundärprophylaktischen PTAS mit Wingspan™ Stent bei einer symptomatischen ACI-Stenose links

Anhand einer Fallvignette soll das interventionelle Vorgehen am UKJ auch durch die Darstellung der Befunde der DSA (Abbildung 8) verdeutlicht werden.

Epikrise zum Fall

Ein 73 Jahre alter Mann entwickelte während seines stationären Aufenthaltes aufgrund einer operativ behandlungsbedürftigen pAVK am 22.11.2010 eine akute rechtsseitige Hemiparese sowie eine Aphasie. In der noch am gleichen Tag durchgeführten cMRT-Untersuchung zeigte sich ein akuter hämodynamischer linkshemisphärischer Grenzzoneninfarkt bei hochgradiger Siphonstenose der ACI links sowie ausgeprägte Perfusionsstörungen im gesamten linksseitigen Medialstromgebiet. Weiterhin kamen in dieser Bildgebung mikroangiopathische Veränderungen sowie ein alter Posterioarteilinfarkt links zur Darstellung. An kardiovaskulären Risikofaktoren bestanden bei dem Patienten ein arterieller Hypertonus (medikamentöse 4-fach-Kombinationstherapie), eine Hypercholesterinämie (therapiert mit Simvastatin), ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ II, eine pAVK sowie eine KHK. Es bestand weiterhin ein Zustand nach Stenting einer Abgangsstenose der ACI links (Jahr unbekannt), nach Myokardinfarkt 2006 sowie der linksseitigen Anlage eines femoro-poplitealen Venenbypasses am 19.11.2010 und einer Faszienpaltung bei Entwicklung eines Kompartmentsyndroms des linken Unterschenkels am 20.11.2010. Der Patient kam bereits mit doppelter Thrombozytenaggregationshemmung (tägliche Einnahme von 100mg ASS und 75mg Clopidogrel) zur stationären Aufnahme und erhielt stationär zusätzlich Mono Embolex 3000I.E. s.c. nach Intervention.

Interventionsablauf

Die Indikationsstellung zur DSA mit PTAS erfolgte interdisziplinär am Tag der Symptomentwicklung. Die Intervention mit Implantation eines Wingspan™ Stents und der Dilatation der Siphonstenose der linksseitigen ACI fand noch am 22.11.2010 unter Vollnarkose statt. Nach komplikationsloser Punktion der rechten A. femoralis communis und Einlage einer 90cm 6F-Schleuse in Seldinger-Technik sowie Gerinnungsprophylaxe mit 3000I.E. Heparin erfolgte die Darstellung der A. carotis interna beidseits. Es zeigte sich linksseitig eine im C7-Segment der ACI gelegene filiforme Stenose mit einer Länge von circa 10 mm bei Z.n. auswärtiger Stent-Angioplastie der Karotisbifurkation links. Die intrakranielle Gefäßverengung wird in Abbildung 8(a) und (b) in verschiedenen Ebenen dargestellt. Die ACI rechts wies intrakraniell eine mäßig- bis hochgradige Stenosierung auf. Im interdisziplinären Gespräch mit den behandelnden Neurologen wurde die Entscheidung zur alleinigen endovaskulären Behandlung der ACI-Stenose links getroffen. Es folgte, nach Einwechslung und Platzierung einer 80cm-Schleuse und eines Koaxialkatheters (FargoMax 6F), die Passage der intrakraniellen Stenose mit einem X-Celerator™-14 Führungsdraht. Nach Empfehlung der Herstellerfirma sollte anschließend über den im Stenosebereich einliegenden Draht der Gateway™ PTA-Ballon-Katheter vorgeschoben und die Läsion per Balloninflation auf maximal

80% der Referenzgefäßgröße vordilatiert werden. Auf diese Vordilatation durch PTA wurde verzichtet. Über den einliegenden 0,36mm (0,014inch) dünnen Führungsdraht und das zum Stent gehörige Transportsystem wurde das Wingspan™ Stent-System aufgezo- gen und vor- sichtig über den Führungskatheter vorgeschoben (Abbildung 8(c)). Ein Wingspan™ Stent mit den Maßen von 4,5mm Durchmesser und 20mm Länge wurde innerhalb des Bereiches der Stenose freigesetzt. Im Anschluss erfolgte eine komplikationslose Nachdilatation des einlie- genden Stents mit einem Maverick™ Ballon mit den Abmessungen von 3,5mm Durchmesser und 9mm Länge. Die angiographische Abschlusskontrollbildgebung mit dem einliegenden Stent und dem wiedereröffneten durchflossenen Gefäßlumen ist in Abbildung 8(d) zu sehen. Es zeigten sich eine regelrechte Lumenweite des gestenteten intrakraniellen ACI-Abschnittes sowie eine wesentlich verbesserte Perfusion der die linke Hemisphäre versorgenden Gefäße. Es folgten die Entfernung von Drähten und Kathetern sowie der Verschluss der Punktionsstel- le der A. femoralis durch ein Verschlusssystem. Retrospektiv wurde ein präinterventioneller Stenosegrad von 86% ermittelt. Durch die PTAS ohne Vor-, aber mit Nachdilatation konnte eine Stenosegradreduktion um 83% erzielt werden.

Postinterventionelle Therapieempfehlungen

Im Interventionsprotokoll wurde eine Weiterverordnung von ASS 100mg/d sowie von Clopidogrel 75mg/d für mindestens 6 Monate empfohlen. Die Wirksamkeit der eingesetzten thrombozyten-aggregationshemmenden Substanzen sollte in einer labordiagnostischen Impe- danzaggrometrie überprüft werden. Auch erging die Empfehlung zu einer low-dose- Heparinisierung zur Thromboseprophylaxe. Als postinterventionell empfehlenswerte Diag- nostik wurde ein cMRT mit Perfusionsdarstellung genannt. Der Blutdruck sollte niedrig nor- mal (bis max. systolisch 110mmHg) eingestellt und für einen Zeitraum von 14 Tagen engma- schig kontrolliert werden. Es sollte auf klinische Anzeichen (Kopfschmerzen, Verwirrtheit, epileptische Anfälle) eines Hyperperfusionssyndroms geachtet werden und dann ggf. eine weitere kontrollierte Blutdrucksenkung erfolgen. Eine Kontrollangiographie war nach einem Zeitraum von 6 Monaten vorgesehen.

Postinterventioneller Verlauf

In der postinterventionellen cMRT-Diagnostik zeigte sich eine stärkere Demarkierung der Grenzzoneninfarkte bei einer Hyperperfusion des gesamten Medialstromgebietes links. Klini- sche Anzeichen für ein Hyperperfusionssyndrom zeigten sich nicht. Innerhalb der intensiv- medizinischen Behandlungsphase erlitt der Patient einen NSTEMI, wobei aufgrund des redu- zierten Allgemeinzustandes des Patienten und der bestehenden arteriellen Gefäßerkrankung der Beine von den behandelnden Ärzten eine Entscheidung gegen eine akute Koronarangio-

graphie getroffen wurde. Auch erkrankte der Patient an einer Pneumonie infolge einer Aspiration, welche einer antibiotischen Behandlung bedurfte. Die doppelte Thrombozytenaggregationshemmung erfolgte nach der intrakraniellen PTAS mit ASS und Clopidogrel, nachdem der Responderstatus in der Labordiagnostik bestätigt wurde. Im klinischen Verlauf zeigte sich eine progrediente Verbesserung der neurologischen Defizite. Eine Aphasie war zum Verlegungszeitpunkt nur noch in geringem Maße nachweisbar und die Hemiparese zeigte sich besonders im Armbereich deutlich rückläufig, sodass der Patient am 04.12.2010 zur neurologischen Rehabilitationsbehandlung verlegt werden konnte. Retrospektiv wurde ein mRS-Wert von 4 und ein NIHSS-Wert von 10 zum Symptomzeitpunkt ermittelt. Der mRS-Wert zum Verlegungszeitpunkt blieb bei 4 und der NIHSS-Wert sank auf 7.

Befunde der Kontrollangiographie

Am 30.08.2011 erfolgte eine DSA, in der sich der intrakranielle Stent in unveränderter Lage innerhalb des C7-Segmentes der linksseitigen ACI zeigte. Im Vergleich zur Voruntersuchung wies der überstentete Bereich eine geringe Kaliberverschmächtigung auf, jedoch war keine umschriebene Stenose nachweisbar. Diese Befunde werden in Abbildung 8(e) und (f) dargestellt. Es konnte von einer Intimaproliferation ausgegangen werden. Neurosonographische Untersuchungen des intrakraniellen Gefäßsystems alle 3 Monate und zusätzlich CTA-Untersuchungen mit Perfusionsbildgebung in 6-monatigen Abständen sowie eine zeitnahe Wiedervorstellung bei erneuter oder progredienter neurologischer Symptomatik wurden empfohlen. Ebenso wurde die Empfehlung zur Beibehaltung der bestehenden doppelten medikamentösen oralen Thrombozytenaggregationshemmung ausgesprochen. Die letzte verfügbare doppler-sonographische Nachkontrolle des Patienten vom 15.05.2012 beschrieb einen unauffälligen Fluss im Bereich der ACI links bei einliegendem Stent und keine Indikation zu einer neuerlichen neuroradiologischen Intervention bei Residualsymptomen nach Schlaganfall ohne erneute oder progrediente, hämodynamisch bedingte neurologische Symptomatik.

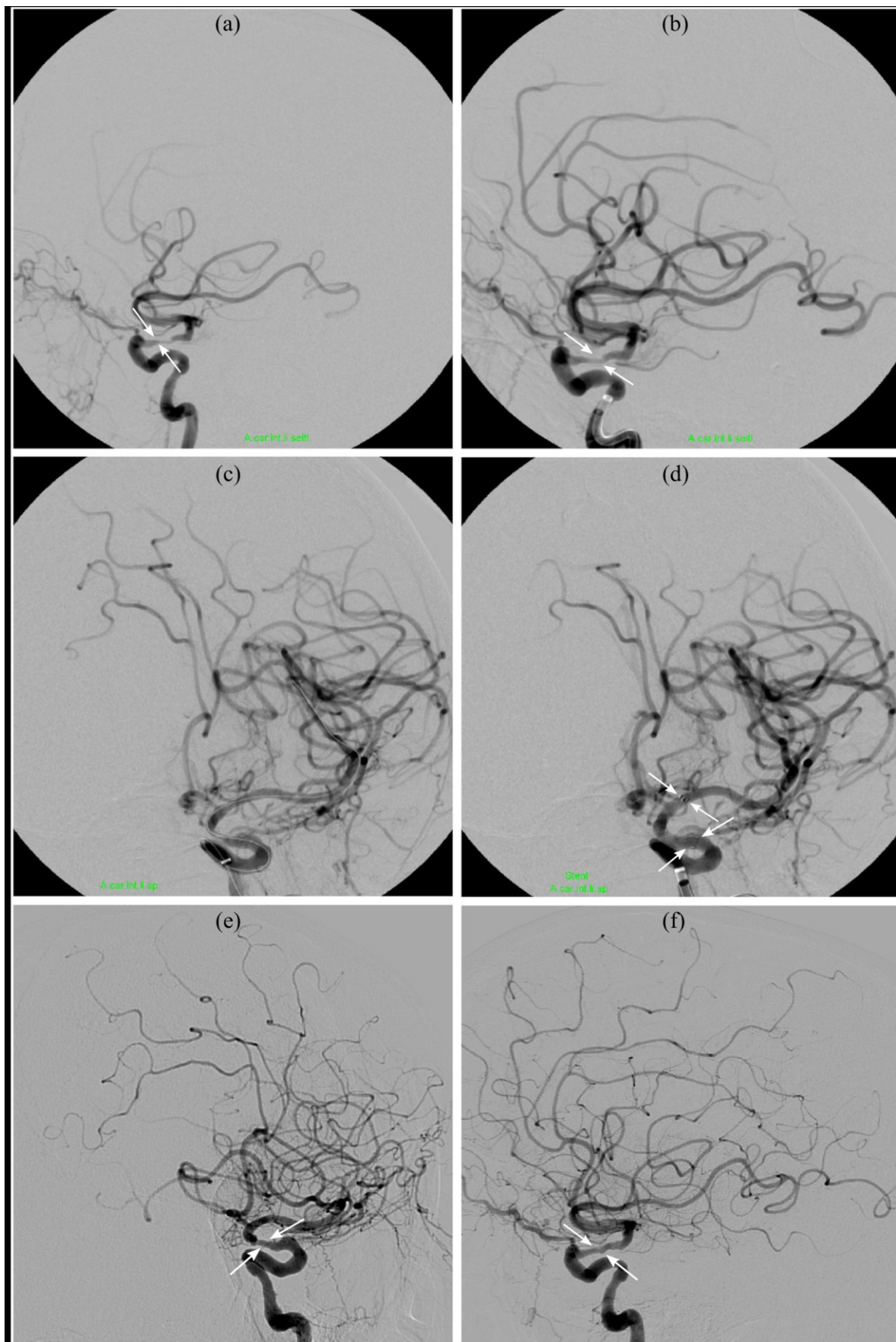


Abbildung 8: DSA-Bildserie zur Fallvignette, Darstellung des Interventionsverlaufes einer sekundärprophylaktischen PTAS mit Wingspan™ Stent bei einer symptomatischen hochgradigen intraduralen Stenose der ACI links (a-d) sowie der Befunde der Kontrolluntersuchung (e-f).

3.1.7 Hintergründe zum modifizierten Verfahren der Stent-Angioplastie

In Jena wurde das Verfahren der Stent-Angioplastie dahingehend modifiziert, dass weitestgehend auf die Durchführung einer Ballon-Angioplastie vor Stent-Applikation verzichtet wurde. Dies erfolgte im Hinblick auf das Risikopotential der alleinigen intrakraniellen Ballondilatation, welche Komplikationen wie intrakranielle Gefäßwandruptur und Gefäßdissektion in sich birgt. So zeigten sich in einer retrospektiven Analyse zum Einsatz intrakranieller Ballon-Angioplastie bei 50% der Fälle eine Dissektion und eine Rezidivstenoserate von 37,5%, wenn die Ballongröße nur gering kleiner als die Gefäßgröße gewählt wurde. Eine noch höhere Dissektionsrate von 75% sowie zusätzlich ein Spontanverschluss des Gefäßes bei 8,3% der Fälle trat bei Wahl eines Ballons auf, der um 0,25mm größer war als das zu behandelnde Gefäß. Bei Auswahl einer Ballongröße, die unter der normalen Gefäßgröße lag, und wenn die Inflation des Ballons sehr langsam, d.h. innerhalb einiger Minuten, erfolgte, konnte mit 14% eine geringere Komplikationsrate an Dissektionen bei Durchführung einer Ballon-Angioplastie erzielt werden (Connors und Wojak 1999).

Als Schlussfolgerung aus diesen Ergebnissen wurde auch in Jena die Wahl eines „undersized balloons“ und der langsamen Inflation bei Notwendigkeit zur Vordilatation sowie Nachdilatation mittels Ballon-Katheter favorisiert.

Kam es nach alleiniger Freisetzung des Wingspan™ Stents zu einer mangelhaften Erweiterung des Gefäßlumens im Stenosebereich mit Residualstenosegraden von über 50%, wurde eine Nachdilatation des einliegenden Stents mittels Maverick™ bzw. Gateway™ Ballon-System durchgeführt. Jedoch liegen bislang keine wissenschaftlichen Veröffentlichungen anderer neuroradiologischer Zentren zur Durchführung von gezielten Nachdilatationen der Wingspan™ Stents bei PTAS vor.

3.1.8 Postinterventionelles klinisches Management

Zur Standardisierung des postinterventionellen Ablaufes wurde am UKJ ein Angiographie-/Interventionsprotokoll durch die Sektion der Neuroradiologie erarbeitet, welches im Anhang D eingesehen werden kann. In diesem Protokoll soll Auskunft über die eingesetzten Medikamente sowie das empfohlene Prozedere nach Intervention und das Management auf ITS gegeben werden.

Prinzipiell wurden die interventionell behandelten Patienten nach Intervention für 24h zur Überwachung auf die neurologische Intensivstation verlegt. Dort wurde ein kontinuierliches Basismonitoring von Kreislaufparametern vorgenommen und die regelmäßige Kontrolle des neurologischen Status gewährleistet. Das Monitoring auf ITS beinhaltete die kontinuierliche Messung von Blutdruck, Herzfrequenz, Atmung und Sauerstoffsättigung. Auch wurde eine an den individuellen Fall angepasste Empfehlung zur medikamentösen Plättchenhemmung aus-

gesprochen. In den meisten Fällen wurde die postinterventionelle Fortführung der Einnahme von ASS, im Regelfall in einer Dosierung von 100mg pro Tag peroral, empfohlen. Weiterhin erfolgte nach der Verabreichung der Clopidogrel-Loadingdosis von 300mg die Beendigung der intravenösen Gabe von Tirofiban. Von neuroradiologischer Seite aus erfolgte die Empfehlung, eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel für 6 Monate nach intrakranieller Stent-Applikation beizubehalten. Von neurologischer Seite wurde diesbezüglich eher eine 3-monatige Gabe favorisiert. Das entsprechende Vorgehen wurde im Einzelfall diskutiert. Zur Effektivitätsmessung der Thrombozytenaggregationshemmung wurde ggf. die Empfehlung zur Durchführung eines Multiplate® Tests gegeben. Zeigten sich in diesem Labortest mit der klinischen Präsentation in Einklang stehende Auffälligkeiten, wurde ein alternatives adaptiertes medikamentöses Vorgehen mit eventuell höheren ASS-Dosen (bis 300mg/d) bzw. der alleinigen Gabe von Clopidogrel in Erwägung gezogen. Auch wurde nach der Intervention ein bildgebendes Verfahren zur Kontrolluntersuchung eingesetzt. Traten innerhalb des Interventionsablaufes Komplikationen auf, wurde die zeitnahe Durchführung eines cMRT mit KM analog des in Anhang A aufgeführten SOP-Protokolls empfohlen.

3.1.9 Methoden zur Nachbeobachtung

Die Follow-up-Diagnostik wurde zumeist im Rahmen von ambulanten postinterventionellen Vorstellungen der Patienten in der neurologischen bzw. neurochirurgischen Ambulanz getätigt. Die Abteilung für Neurologie führte die transkraniellen sonographischen Verlaufsuntersuchungen zur Beurteilung des intrakraniellen Gefäßstatus durch. Bei Auffälligkeiten wurden in Rücksprache mit der Neuroradiologie weiterführende bildgebende Verfahren veranlasst. Ein Teil der sonographischen Verlaufskontrollen erfolgte innerhalb eines stationären Aufenthaltes in der Neurologie vor geplanter Kontrollangiographie. Es wurde innerhalb des ersten Jahres nach Intervention die Durchführung von Nachuntersuchungen, in Form von sonographischen Messungen bzw. anderen bildgebenden Verfahren, in vierteljährlichen Intervallen empfohlen. Ab dem 2. postinterventionellen Jahr erfolgte von neuroradiologischer Seite aus die Empfehlung einer Teilnahme an einer einmal jährlichen Kontrolldiagnostik. Nach 6 Monaten wurde die Durchführung einer erneuten Kontrollangiographie empfohlen. Wenn Kontraindikationen gegen eine erneute DSA bestanden bzw. von Patientenseite aus eine invasive Diagnostik nicht gewünscht wurde, erfolgte die Indikationsstellung zu einer alternativen bildgebenden Methode wie CTA oder MRA. Eine frühere Terminierung von Kontrolluntersuchungen erfolgte, wenn eine neue bzw. erneute neurologische Symptomatik mit Bezug auf das behandelte Gefäßareal oder eine Verschlechterung von residuellen neurologischen Defiziten auftrat. Bei Auffälligkeiten in der sonographischen Untersuchung mit Verdacht auf Rezidivstenose wurde die Indikation zur Kontroll-DSA in Interventionsbereitschaft gestellt. In

diesen Fällen erfolgte die DSA dann ggf. zu einem früheren Zeitpunkt als ursprünglich empfohlen, um die neue Stenose bzw. eine In-Stent Restenose zeitnah behandeln zu können. Die Kontrollangiographie wurde zumeist unter Anästhesiebereitschaft durchgeführt, um bei Interventionsbedarf einen zeitnahen Übergang zur Vollnarkose zu gewährleisten.

3.2 Aufbau und Struktur der Datenbank zur Dokumentation und Evaluation neuroradiologischer Interventionen

In Zusammenarbeit mit Herrn Professor Mayer, Herrn Dr. Ragoschke-Schumm, Frau Seeling und Frau List wurde ab dem Jahr 2008 eine Datenbankstruktur mit dem Programm ACCESS 2003 erarbeitet und die Gestaltung der Eingabeoberfläche, welche eine möglichst komfortable Dateneingabe ermöglichen sollte, besprochen. Im Rahmen der gemeinsamen Treffen erfolgte auch die Festlegung der zu erfassenden Patientendaten. Mit dieser Datenbank sollte das Sammeln von Daten im Zusammenhang mit neuroradiologischen Interventionen für die wissenschaftliche Auswertung erleichtert werden. Ein Ziel stellte es dar, Daten zu Interventionen übersichtlich zu dokumentieren und das Abfragen spezieller Untersuchungsaspekte zu erleichtern. Ein wesentliches Problem dabei war, dass zu einem Patienten mehrere Interventionen erfassbar sein mussten und die Erfassung von verschiedenen neuroradiologischen Behandlungstechniken innerhalb einer Intervention gewährleistet sein musste. Lösung fand dieses Problem darin, dass die jeweiligen zu erfassenden Daten der Patienten getrennt in drei Haupttabellen abgespeichert wurden, die über Verknüpfungen miteinander verbunden wurden.

In der Tabelle „Patientendaten“ wurden die Stammdaten des Patienten erfasst. Dieser Datensatz enthielt Angaben, welche zwischen den jeweiligen stationären Aufenthalten keine wesentlichen Veränderungen erfahren konnten, wie Geburtsdatum, Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren. Da die Patientendaten anonymisiert werden mussten, erhielt jeder Patient eine spezifische, nur einmal vergebene Verschlüsselung in Form einer sechsstelligen Ziffernfolge. Da ein Patient mehrere neuroradiologische Interventionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhalten kann und die entsprechenden Spezifika zu den stationären Aufenthalten erneut innerhalb der Datenbank passend zum gesuchten Patienten abrufbar sein mussten, wurde über eine siebenstellige Ziffernfolge die Möglichkeit geschaffen, bis zu neun verschiedene Interventionen zu einem Patienten innerhalb der Datenbank abzuspeichern. Diese siebenstellige Ziffernfolge setzt sich aus der sechsstelligen individuellen Ziffernkombination für den jeweiligen Patienten und einer nachfolgenden Ziffer für die Intervention zusammen.

In der zweiten Haupttabelle mit dem Titel „Interventionen“ wurden Informationen zum stationären Aufnahmestatus, der Symptomkonstellation bei Aufnahme, den bildgebenden Befunden, dem Datum der Intervention, den spezifischen prä- und postinterventionellen Maßnah-

men sowie den peri- und postinterventionellen Komplikationen gespeichert. Da bei den jeweiligen Interventionen innerhalb einer Sitzung mittels verschiedener neuroradiologischer Interventionsmethoden mehrere pathologisch veränderte intrakranielle Gefäßabschnitte nacheinander therapiert werden bzw. in einem betroffenen Gefäßabschnitt diverse Techniken aufeinander Anwendung finden können, musste die Datenbank die Abbildung dieses Realitätsspektrums ermöglichen.

Um dies zu verwirklichen, wurde eine dritte Haupttabelle mit dem Namen „Ereignisse“ geschaffen. Ein „Ereignis“ steht für eine spezifische Interventionstechnik innerhalb einer Intervention und muss in Verknüpfung zum entsprechenden Patienten und den zugehörigen Interventionsinformationen auffindbar sein. Zu diesem Zweck wurde eine nunmehr achtstellige Ziffernfolge eingeführt, welche ein „Ereignis“ unverwechselbar kennzeichnet. Diese Ziffernfolge ist wiederum aus der individuellen sechsstelligen Patientenkenntung, der nachfolgenden Ziffer für die jeweils stattgefundene Intervention und abschließend der Ziffer für das „Ereignis“ aufgebaut. Die „Ereignisziffer“ 1 steht stellvertretend für die innerhalb der Intervention zuerst angewendete Technik. So wird die chronologische Speicherung von bis zu neun verschiedenen interventionellen Methoden pro Intervention ermöglicht. In dem Tabellenblatt „Ereignis“ können die bei der spezifischen Interventionsmethode verwendeten Materialien, wie Stents oder Thrombektomie-Devices, verwendete Medikamente, die anatomische Lokalisation des betroffenen Gefäßabschnittes und bspw. der Stenosegrad bei intrakranieller Gefäßeinengung dokumentiert werden.

Die drei Haupttabellen „Stammdaten“, „Interventionen“ und „Ereignisse“ wurden unter Zuhilfenahme einer Schlüsseltabelle verknüpft. Nur so konnte ein Abrufen von allen zu einem Patienten gehörigen „Interventions“- und „Ereignis“-Daten sowie eine graphische Darstellung in der Eingabeansicht der Datenbank gewährleistet werden. In der Schlüsseltabelle wurde die Zugehörigkeit von Patientennummer, Interventionsnummer und Ereignisnummer festgelegt und abgespeichert. Diese Tabelle bildet das sprichwörtliche Herzstück der Datenbank, um ihre Funktionalität zu erhalten. Basierend auf dieser Konzeption des Datenbankaufbaus erschließt sich auch die Fortführung dieser Nomenklatur in der Auswertung, in welcher nach dem Bezug auf die Gesamtzahl der Patienten, die Gesamtmenge der stattgefundenen Interventionen oder die Anzahl an insgesamt behandelten Gefäßpathologien unterschieden wird.

3.3 Recherchemethoden, Datenerfassung und -verarbeitung

3.3.1 Verwendete Software-Programme bei der Datenakquisition

Um die Patientendaten zu erfassen, erfolgte die Recherche zum einem über das klinikinterne SAP-System, um digitalisierte Notfallprotokolle, Briefe aus der Zentralen Notaufnahme, sta-

tionäre Entlassbriefe sowie Befunde von bildgebenden und sonographischen Untersuchungen einzusehen. Zum anderen wurde das GAP IT-System genutzt, um auf die Berichte und Materiallisten der neuroradiologischen Interventionen zugreifen zu können. Das Bilddemonstrationsprogramm Cerner wurde genutzt, um anhand der DSA-Bilder die Stenosegrade der intrakraniellen Gefäßeinengungen auszumessen. Mithilfe des COPRA-Systems erfolgte die Recherche von Laborwerten und Dokumentationen zum postinterventionellen Verlauf im Rahmen des intensivstationären Aufenthaltes. Die Sammlung der Patientendaten erfolgte sowohl mit der über ACCESS 2003 erstellten Datenbank als auch in Tabellenform in Excel 2003. Zur Datenanalyse fanden ACCESS 2003, Excel 2003 und SPSS 21 Anwendung. Zur Literaturrecherche und -verwaltung wurden die Programme EndNote und EndNote web genutzt.

3.3.2 Verwendete Score-Systeme zur Beurteilung des klinischen Verlaufs und des Risikoprofils der behandelten Patientengruppe

mRS und NIHSS als Instrumente zur Bewertung des Aufnahmezustands sowie des postinterventionellen Outcomes

Mithilfe der in den Arztbriefen dokumentierten neurologischen Statusbefunde zur Aufnahme, Entlassung und Nachuntersuchung wurde retrospektiv der mRS-Wert zu diesen 3 Zeitpunkten und der NIHSS-Wert für die Zeitpunkte bei Aufnahme und Entlassung ermittelt. Eine Bestimmung des NIHSS-Wertes zum Nachuntersuchungszeitpunkt war nicht regelhaft möglich, da hier nicht in allen Fällen klinisch-neurologische Untersuchungen erfolgten bzw. nicht dokumentiert wurden. Durch den Vergleich der ermittelten Score-Werte sollte eine Einschätzung des Outcomes nach Intervention ermöglicht werden (Kasner 2006). Waren explizite Score-Werte der jeweiligen Skalen in der Krankenakte dokumentiert, wurden diese genutzt. Jedoch mussten in der überwiegenden Zahl der Fälle die Score-Werte anhand von dokumentierten Anamnese- und Untersuchungsbefunden retrospektiv ermittelt werden.

Die modified Rankin-Scale (mRS) wurde als standardisiertes Assessment-Instrument zur Einschätzung des Grades der physischen Funktionseinschränkung verwendet. Mittels dieser Skala kann die neurologische funktionsrelevante Beeinträchtigung quantifiziert werden (Rankin 1957, van Swieten et al. 1988). Die Einteilung der Skalen ist Tabelle 2 zu entnehmen (BQS 2006). Vorteil ist, dass die mRS aufgrund ihrer Konzeption zur retrospektiven Befundanalyse geeignet ist. Auch ist diese Skala wissenschaftlich etabliert und wurde bereits in verschiedenen kontrollierten Studien zur Beurteilung des Outcomes nach Schlaganfall eingesetzt (NINDS 1995, Ford und Freemantle 1999, Hacke et al. 2008).

Tabelle 2: Modifizierte Rankin-Skala.

Score-Wert	Beschreibung
0	kein neurologisches Defizit nachweisbar
1	Neurologisches Defizit: Apoplex mit funktionell irrelevantem neurologischem Defizit, Patient kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten
2	Neurologisches Defizit: leichter Apoplex mit funktionell geringgradigem Defizit und/oder leichter Aphasie, Patient ist unfähig, alle früheren Aktivitäten zu verrichten, kann aber die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe erledigen
3	Neurologisches Defizit: mittelschwerer Apoplex mit deutlichem Defizit mit erhaltener Gehfähigkeit und/oder mittelschwerer Aphasie, Patient bedarf einiger Unterstützung, ist aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen
4	Neurologisches Defizit: schwerer Apoplex, Patient ist unfähig, ohne Hilfe zu gehen und unfähig, ohne Hilfe für die eigenen Bedürfnisse zu sorgen, und/oder komplette Aphasie
5	Neurologisches Defizit: invalidisierender Apoplex, Patient ist bettlägerig bzw. rollstuhlpflichtig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit
6	Neurologisches Defizit: Apoplex/ tödlicher Ausgang

Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) dient der Abschätzung des Ausmaßes der neurologischen Beeinträchtigung nach Schlaganfall. Der maximal erreichbare Score-Wert beträgt 42 Punkte. Es lässt sich die Aussage treffen, dass ein NIHSS-Wert von über 16 einen Prädiktor für eine hohe Mortalität eines Patienten darstellt (Frankel et al. 2000). Bei einem NIHSS unter 6 kann mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von einer klinischen Erholung („good recovery“) ausgegangen werden (Adams et al. 1999). In Tabelle 3 findet sich die modifizierte NIHSS in deutscher Übersetzung, die für die vorliegende Untersuchung Anwendung fand (NIH 2003).

Tabelle 3: NIHSS nach dem National Institute of Health, modifiziert und übersetzt.

Kriterium	Beschreibung
Bewusstseinslage	0 wach 1 somnolent 2 stuporös 3 komatös
Orientierung (Alter? Monat?)	0 beide Antworten korrekt 1 eine Antwort richtig 2 keine Antwort richtig
Aufforderungen (Augen öffnen und schließen)	0 beide Aufforderungen korrekt befolgt 1 eine Aufforderung korrekt befolgt 2 keine Aufforderung korrekt befolgt
Blickwendung	0 normal 1 partielle Parese 2 forcierte Deviation
Gesichtsfeld	0 normal 1 partielle Hemianopsie 2 komplette Hemianopsie 3 bilaterale Hemianopsie oder Blindheit
Mimik	0 normal 1 geringe Asymmetrie 2 partielle faziale Parese 3 komplette faziale Parese
Armmotorik (für beide Arme getrennt)	0 kein Absinken 1 Absinken in 10 Sekunden 2 sinkt auf Unterlage, Anheben möglich 3 kein Anheben gegen Schwerkraft 4 Plegie
Beinmotorik (für beide Beine getrennt)	0 kein Absinken 1 Absinken in 5 Sekunden 2 sinkt auf Unterlage, Anheben möglich 3 kein Anheben gegen Schwerkraft 4 Plegie
Ataxie	0 normal 1 in einer Extremität 2 in 2 oder mehr Extremitäten
Sensibilität	0 normal 1 partieller Sensibilitätsverlust 2 schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust
Sprache	0 keine Aphasie 1 Einschränkung der Wortflüssigkeit/Verständnis 2 schwere Aphasie, fragmentierter Ausdruck 3 globale Aphasie oder stumm
Sprechen	0 normal 1 verwaschen, aber verständlich 2 unverständlich oder stumm
Neglect	0 normal 1 partieller halbseitiger Neglect 2 kompletter halbseitiger Neglect

Um eine Subgruppenanalyse zwischen Patienten mit unterschiedlich schwer ausgeprägten Schlaganfallauswirkungen zu ermöglichen, erfolgte eine Gruppeneinteilung anhand des NIHSS-Wertes entsprechend dem Ausmaß des Schlaganfalls. Die Gruppencharakteristika sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 4: Ermittlung der Schlaganfallsschwere mittels NIHSS.

Ausmaß des Schlaganfalls	NIHSS-Wert
No Symptoms	1-4
Minor Stroke	5-15
Moderate to Severe Stroke	16-20
Severe Stroke	>21

Weiterhin erfolgte eine Subgruppenanalyse entsprechend einer Einteilung nach den ermittelten mRS-Werten, die in Tabelle 5 entnommen werden kann. Grundlage für die Gruppenwahl stellte die Definition eines „Minor-Stroke“-Ereignisses durch einen mRS-Wert ≤ 2 und eines „Major Stroke“-Ereignisses durch einen mRS-Wert ≥ 3 dar (Crespi et al. 2013).

Tabelle 5: Einschätzung des Outcomes mittels mRS.

Subgruppe	Ausmaß der Einschränkung	mRS-Werte
1	gutes klinisches Ergebnis	0 und 1
2	mittelschweres neurologisches Defizit	2 und 3
3	mäßig schwere bis schwere Behinderung	4 und 5
4	verstorben	6

Der Essen Stroke Risk Score (ESRS) als Prognoseinstrument

Mit dem Essen Stroke Risk Score (ESRS) ist ein Instrument zur Vorhersage erneuter kardiovaskulärer Ereignisse verfügbar. Der Score bietet Unterstützung bei der gezielten Einschätzung der Notwendigkeit einer medikamentösen sekundärprophylaktischen Therapiestrategie nach stattgehabtem zerebrovaskulärem Ereignis (Weimar et al. 2008). Er leitet sich aus der CAPRIE Studie ab, in der Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen hinsichtlich des Auftretens von Schlaganfällen unter Einnahme von Clopidogrel bzw. ASS miteinander verglichen wurden (CAPRIE 1996). So zeigte sich in Studien eine höhere Apoplexinzidenz bei Patienten mit erhöhten ESRS-Werten ≥ 3 (Weimar 2009). Die in den Score einfließenden Risikofaktoren und deren Wertigkeit sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Essen Stroke Risk Scale.

Eigenschaft	Punkte
Alter 65-75 Jahre	1
Alter >75 Jahre	2
arterielle Hypertonie	1
Diabetes mellitus	1
frühere Myokardinfarkte	1
andere kardiovaskuläre Erkrankungen (außer Myokardinfarkt und atrialer Fibrillation)	1
periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
Raucher	1
vorhergehende TIA oder Ischämie zusätzlich zum aktuellen symptomatischen Ereignis	1
maximaler ESRS-Wert	9

3.4 Bestimmung des technischen Erfolges einer Intervention

Die Bestimmung des Stenosegrades eines intrakraniellen arteriellen Gefäßes erfolgte nach der Methodenbeschreibung von Samuels (Samuels et al. 2000). Hierbei wurde der Stenosegrad in Prozent durch die folgende Formel beschrieben:

$$\text{Stenosegrad intrakraniell (\%)} = [1 - (D_{\text{stenosis}}/D_{\text{normal}})] \times 100.$$

D_{stenosis} bezeichnet den Durchmesser der stärksten Gefäßeinengung und D_{normal} beschreibt den Durchmesser des proximal der Stenose gelegenen Gefäßabschnittes. Die Ausmessung des Stenosegrades vor und nach der Intervention sowie, wenn möglich, bei Nachuntersuchung erfolgte retrospektiv anhand von im PACS-Archiv gespeicherten DSA-Bildern. Der luminale Stenosegrad wurde in Prozent angegeben.

3.5 Angewandte statistische Testverfahren

Zum statistischen Vergleich von Mittelwerten kontinuierlicher Variablen zweier unabhängiger Gruppen wurde der t-Test verwendet. Bei ordinalen Daten kam der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Bei verbundenen Stichproben kam der gepaarte t-Test bzw. der Wilcoxon-Test zur Anwendung. Bei Vergleichen zwischen mehr als zwei Gruppen wurden der Einfaktorielle ANOVA- bzw. der Kuskal-Wallis-Test verwendet. Häufigkeiten wurden mit einem Binomial-Test mit normaler Näherung auf signifikanten Unterschied getestet. Zur Analyse von Korrelationen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson (R) verwendet. Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mit dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet. Dabei ging die Zeit bis zum Eintreten des betrachteten Ereignisses (z.B. periprozedurales Infarktaufreten, Mortalität oder Detektion von In-Stent Restenosen) oder bis zur Zensierung (z.B. letzte erfolgte Nachuntersuchung) in die Berechnung ein. Zum Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde der Log-Rank-Test benutzt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt.

Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Zur statistischen Analyse kam die Software SPSS 21 zum Einsatz.

4 Ergebnisse

Vor der Betrachtung der Auswertungsergebnisse ist zu erklären, dass Patienten, welche mehrfach neuroradiologische Interventionen an unterschiedlichen Tagen erhielten, als separate Interventionsfälle betrachtet wurden. Grundlage für diese Betrachtung ist, dass bei dem Bezug auf den gesamten Patientenfall nicht zwischen Komplikationen verschiedener Interventionsprozeduren unterschieden werden kann. So sollte die Komplexität der Einflüsse von durchgeführten Interventionsmaßnahmen auf das Behandlungsergebnis und das Outcome des Patienten möglichst detailliert abgebildet werden.

In die Auswertung einbezogen wurden Patienten, die am Universitätsklinikum Jena zwischen Februar 2008 und September 2012 (Beobachtungszeitraum 49 Monate) aufgrund einer diagnostizierten intrakraniellen Stenose im Rahmen einer interventionellen neuroradiologischen Sitzung mindestens einen Wingspan™ Stent appliziert bekamen. Initial wurden 46 Patienten mit einer dokumentierten Wingspan™ Stent-Therapie über die Suche innerhalb des klinischen Dokumentationssystems identifiziert. Zwei Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen. In einem Fall erfolgte der Einsatz des Stents nach einer intrakraniellen Gefäßdissektion, zu der es im Rahmen einer Angiographie an einem externen Krankenhaus gekommen war; bei dem anderen Fall handelte es sich um den Einsatz des Stents bei einer Aneurysmabehandlung mit diagnostizierter SAB. Da bei der vorliegenden Untersuchung die Therapie intrakranieller Stenosen im Fokus steht, wurden diese 2 Fälle nicht in die Datenanalyse einbezogen, um die Vergleichbarkeit der Auswertung zu gewährleisten. Somit befinden sich in der betrachteten Gruppe 44 Patienten. Ein Patient unterzog sich innerhalb des untersuchten Zeitraumes einer erneuten Intervention mit Wingspan™ Stent-Applikation, sodass bei insgesamt 45 Interventionen 51 Wingspan™ Stents zum Einsatz kamen. Einen Überblick zur Analysegruppe bietet Tabelle 7.

Tabelle 7: Überblick zur Analysegruppe.

Anzahl Patienten	44
Anzahl Interventionen	45
Anzahl Wingspan™ Stent-Applikationen	51

4.1 Die Patientengruppe

4.1.1 Verteilung von Alter und Geschlecht

Innerhalb des Patientenkollektivs befanden sich 10 Frauen und 34 Männer. Das Geschlechterverhältnis weiblich zu männlich betrug demnach 22,7 zu 77,3%. Die ermittelte Altersspanne zum Interventionszeitpunkt reichte von 45-80 Jahren. Die Frauen waren bei Intervention im

Durchschnitt 221 Tage älter als die Männer. Insgesamt ergab sich ein Durchschnittsalter von 61,0 Jahren zum Interventionszeitpunkt. Der Tabelle 8 sind die entsprechenden Daten zur Altersverteilung in der Patientengruppe, stratifiziert nach Geschlecht, zu entnehmen.

Tabelle 8: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Intervention.

	Weibliche Patienten, n=10	Männliche Patienten, n=34
Altersspanne / Jahre	45-77	46-80
Durchschnittsalter / Jahre	62,9	62,3
Median / Jahre	63,0	60,0

4.1.2 Aufnahmemodus und Einzugsgebiet der Neuroradiologie Jena

Bei 23 Interventionsfällen wurden die Patienten aus externen Kliniken in das Universitätsklinikum nach Jena verlegt, was einem Anteil von 51,1% aller Interventionsfälle entspricht. In absteigender Häufigkeit lagen zuweisende Kliniken in den Städten Rudolstadt, Schleiz, Naumburg, Apolda, Meiningen, Bad Langensalza, Eisenberg, Nordhausen, Weimar, Erfurt und Eisenach. Von diesen Fällen erfolgten 12 Aufnahmen direkt auf die neurologische Intensivstation, was 52,2% der externen Fälle ausmacht. In einem Fall mit externem Zuweiser wurde eine Verlegung auf die neurochirurgische Station veranlasst. 10 Fälle, d.h. 43,5% der externen Fälle, wurden der Neurologie zugeführt. 18 Fälle (33,3%) wurden primär über die Zentrale Notaufnahme des UKJ aufgenommen. In einem Fall befand sich der Patient bereits stationär zur Behandlung am UKJ. Bei 13 Fällen (28,9%) erfolgte die stationäre Aufnahme gezielt zur Intervention nach interdisziplinärer Empfehlung und vorausgegangenem Beratungsgespräch zur neuroradiologischen Therapie. In 32 Fällen (71,1% aller Interventionen) erfolgte die Indikationsstellung zur Intervention bei neuroradiologischer Erstvorstellung.

4.1.3 Krankengeschichte der Patienten

Bei allen 44 Patienten ließen sich retrospektiv anamnestische Daten zu Vorerkrankungen erheben. Waren Angaben zu bestimmten Krankheitsentitäten nicht erfragt worden bzw. nicht dokumentiert, wurde dies im jeweiligen Patientenfall als unbekannte Angabe erfasst.

Risikoprofil im Hinblick auf Vorerkrankungen mit Einfluss auf arteriosklerotische Gefäßerkrankungen

Bei 41 Patienten (93,2%) war eine arterielle Hypertonie bekannt. Bei 3 Patienten (6,8%) gab es keine Diagnose einer Hypertonie. Bei 5 Patienten wurde die Diagnose arterielle Hypertonie erstmals während des stationären Aufenthaltes gestellt, was einen Prozentanteil von 12,2% aller interventionell behandelten Hypertoniker ausmacht. Bei 34 Patienten bestand zur Aufnahme eine medikamentöse Behandlung der Hypertonie, was einem Prozentanteil von 82,9% aller Hypertoniker entspricht. 7 Patienten (17,1%) mit Diagnose Hypertonie nahmen keine

Antihypertensiva ein. 5 der 7 Patienten wurden stationär neu auf ein antihypertensiv wirksames Präparat eingestellt. Insgesamt wurden 38 Patienten (86,4% aller Patienten und 92,7% aller Hypertoniker) stationär mit Blutdruckmedikamenten behandelt. Es wurden Antihypertensiva verschiedener Substanzklassen eingesetzt. In Abbildung 9(a) werden die in der Gruppe vorkommenden antihypertensiven Therapieoptionen veranschaulicht. Bei einem Patienten mit Hypertonie fehlten die Angaben zur Medikation mit Antihypertensiva. ACE-Hemmer kamen bei 65,9%, Betablocker bei 51,2%, Ca^{2+} -Kanalblocker bei 46,3%, Diuretika bei 44% und AT_1 -Rezeptorantagonisten (=Sartane) bei 22% aller Patienten mit Hypertonie zur Anwendung.

Die Verteilung des Risikofaktors Adipositas innerhalb der behandelten Patientengruppe ist in Abbildung 9(b) dargestellt. 27 Patienten (79,4% aller Patienten mit bekanntem BMI) lagen mit einem BMI von 25kg/m^2 oder höher oberhalb des Normalgewichtsbereiches. Die Diagnose Adipositas mit einem BMI über 30kg/m^2 konnte bei 11 Patienten (25% der Gesamtgruppe) gestellt werden. Ein Patient hatte mit einem BMI von $16,5\text{kg/m}^2$ Untergewicht. Bei 10 Patienten (22,7% der Gesamtgruppe) waren Größe bzw. Gewicht nicht dokumentiert, sodass eine BMI-Berechnung nicht möglich war.

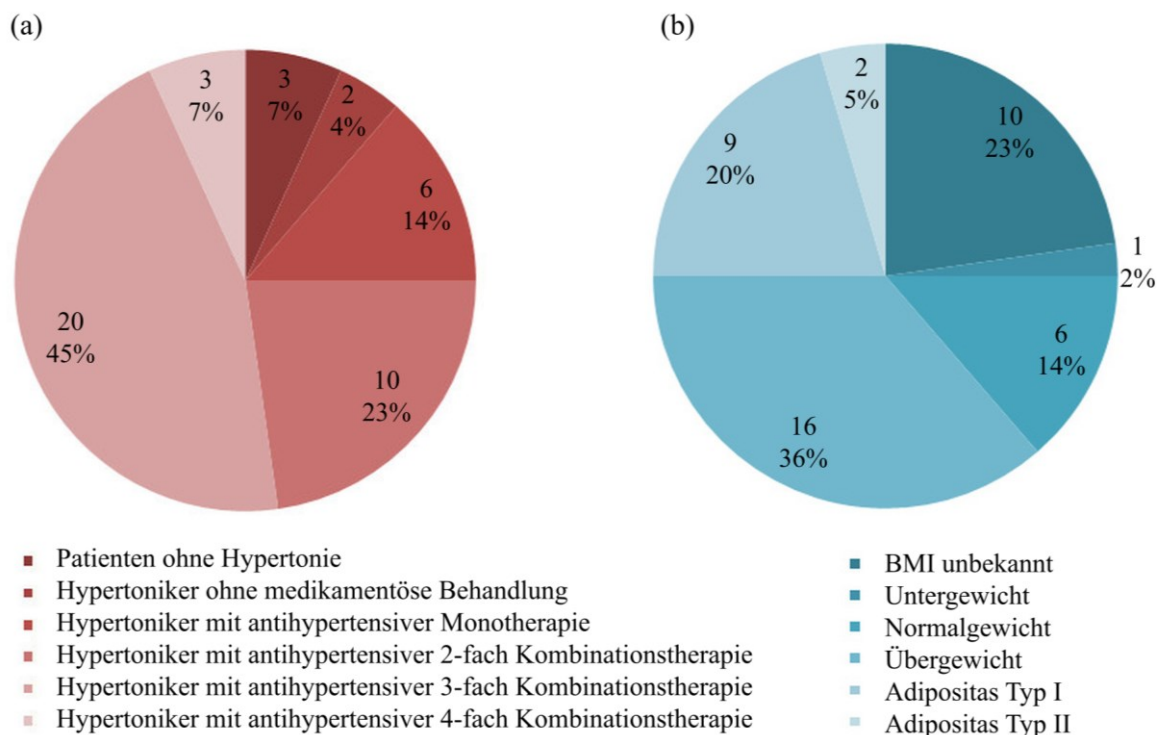


Abbildung 9: (a) Stationäre medikamentöse Behandlung mit Antihypertensiva, (b) Verteilung des BMI innerhalb der Patientengruppe (Patientenzahl, Anteil in %).

Die Kategorisierung der Gruppen wurde wie im Folgenden dargestellt vorgenommen: Normalgewicht mit einem BMI zwischen $18,5\text{kg/m}^2$ und $24,9\text{kg/m}^2$, Übergewicht mit einem BMI zwischen 25kg/m^2 und $29,9\text{kg/m}^2$, Adipositas Typ I mit einem BMI zwischen $30-34,9\text{kg/m}^2$ sowie Adipositas Typ II mit einem BMI zwischen 35kg/m^2 und $39,9\text{kg/m}^2$.

Bei 27 Patienten (61,4%) war ein Diabetes mellitus bekannt. 17 Patienten (38,6%) wiesen diesen Risikofaktor nicht auf. 12 Patienten waren insulinpflichtig, was einen Anteil von 44,4% aller Diabetiker ausmacht. 10 der Diabetiker (37,0%) wurden mit dem oralen Antidiabetikum Metformin behandelt. Bei 43 Patienten (97,7%) wurde in der Labordiagnostik eine manifeste Hypercholesterinämie mit Werten über 6,5mmol/l diagnostiziert. Nur ein Patient wies einen Wert unterhalb dieser Schwelle auf. Bei 24 Patienten war sicher belegt, dass bereits vor stationärer Aufnahme eine medikamentöse Behandlung mit einem Statin erfolgte, was 55,8% aller Patienten mit Hypercholesterinämie ausmacht. 16 Patienten (37,2% aller Patienten mit Hypercholesterinämie) wurden stationär neu auf ein Statinpräparat eingestellt. 3 Patienten (7,0%) mit Hypercholesterinämie erhielten stationär kein Statin.

Bei 27 Patienten (61,4%) waren Angaben zum Raucherstatus verfügbar. Bei 17 Patienten (38,6%) gab es keine anamnestischen Angaben auf Nikotinkonsum. 20 Patienten (74,1%) waren Raucher. 7 Patienten (25,9%) waren Nichtraucher. Eine KHK wurde bei 10 Patienten (22,7%) vorbeschrieben. Bei 34 Patienten (77,3%) fand sich diese Erkrankung nicht. Unter pAVK litten 7 Patienten (15,9%). 37 Patienten (84,1%) hatten keine pAVK. Auch eine Hyperhomozysteinämie stellt einen unabhängigen Risikofaktor für Arteriosklerose dar. Bei 9 Patienten (20,5%) wurden labordiagnostisch Spiegelbestimmungen vorgenommen und bei 3 Patienten (33,3% aller Bestimmungen) erhöhte Werte nachgewiesen. Bei diesen Patienten erfolgte eine Substitutionstherapie mit Folsäure. Einen Gesamtüberblick über die vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren in absteigender Häufigkeit gibt Tabelle 9.

Tabelle 9: Häufigkeit der Risikofaktoren in der Patientengruppe.

Risikofaktor	Weibliche Patienten n=10		Männliche Patienten n=34		Gesamtüberblick	
Anzahl aller Patienten (n=44)	Anzahl	Anteil / %	Anzahl	Anteil / %	Anzahl	Anteil / %
Hypercholesterinämie	9	90	34	100	43	97,7
Arterielle Hypertonie	10	100	31	91,2	41	93,2
Nikotinkonsum	1	10	19	55,9	20	45,5
(unbekannt n=17)	7	70	10	29,4	17	38,6
bekannt 27	3	33,3	24	79,2	27	74,1
Diabetes mellitus	4	40	23	67,7	27	61,4
Hyperhomozysteinämie	0	0	3	8,8	3	6,8
(unbekannt n=35)	9	90	26	76,5	35	79,6
bekannt 9	1	0	8	37,5		33,3
Adipositas	1	10	10	29,4	11	25
(unbekannt n=10)	6	60	4	11,8	10	22,7
bekannt 34	4	25	30	33,3		32,4
KHK	0	0	10	29,4	10	22,7
pAVK	0	0	7	20,6	7	15,9

Neurologische Vorerkrankungen

Insgesamt 35 Patienten (79,6%) wiesen eine positive Anamnese im Hinblick auf TIA bzw. Apoplex zu früheren Zeitpunkten auf. Bei 15 Patienten (34,1%) gab es eine positive Anamnese in Bezug auf eine alleinige TIA und bei 20 Patienten (45,5%) gab es Schlaganfälle in der Vorgeschichte. Insgesamt 7 Patienten (15,9%) wiesen sowohl TIA als auch Schlaganfall in der Anamnese auf. Bei 9 Patienten gab es keine derartigen Ereignisse. Zusätzlich bestand bei einem Patienten eine Epilepsie und zu einer SAB kam es in der Vorgeschichte eines anderen Patienten in Folge einer Aneurysmaruptur.

Weitere relevante Vorerkrankungen der Patienten

Bei 14 Patienten (31,8%) bestanden kardiale Vorerkrankungen wie Linksherzhypertrophie, Vorhofflimmern, KHK und Z.n. NSTEMI bzw. STEMI. Bei 2 Patienten bestand dauerhaftes Vorhofflimmern. Insgesamt litten 3 Patienten an einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom, welches einen weiteren Risikofaktor für Schlaganfälle darstellt. In Bezug auf klinisch relevante Gerinnungsstörungen wurde bei einem Patienten eine Faktor-V-Leiden-Mutation beschrieben. Bei einem Patienten bestand der Verdacht auf eine drogeninduzierte Vaskulitis bei multipler Substanzabhängigkeit, unter anderem von Crystal, Kokain und Cannabis. Ein Patient wies eine positive Anamnese bezüglich einer Thrombose mit konsekutiver Lungenembolie auf. Bei 2 Patienten gab es nach anamnestischen Angaben behandlungsbedürftige Malignome in der Krankengeschichte.

Bestimmung des prognostischen Schlaganfallrisikos unter Anwendung des ESRS auf die anamnestischen Risikofaktoren der Patienten

Es ergab sich mittels des ESRS innerhalb der Patientengruppe bei 8 Patienten (18,2%) ein niedriges Schlaganfallrisiko bei Punktwerten im ESRS von 0-2. Bei 36 Patienten (81,8%) lag ein hohes Schlaganfallrisiko mit Punktwerten im ESRS von 3-6 vor. Ein Patient wechselte altersbedingt im Rahmen seiner zweiten Intervention in die Gruppe mit sehr hohem Risiko für Apoplex, was einem ESRS-Wert zwischen 7-9 Punkten entspricht. Der ESRS betrug im Hinblick auf alle Interventionen im Mittel 3,7 Punkte, was einem hohen Risiko für Apoplex entspricht. Der Median des ESRS lag bei 3 Punkten.

4.1.4 Klinische Symptomatik, Aufnahmediagnose und neurologischer Befund der stationären Aufnahmeuntersuchung

Bei allen Patienten lag eine Dokumentation der klinischen Symptompräsentation vor. Das Symptombild war zum Teil eigen- bzw. fremdanamnestisch ermittelt worden oder bestand zum Untersuchungszeitpunkt immer noch fort und fand Bestätigung in der klinischen Untersuchung. Der Zeitpunkt des Symptombeginns war bei 43 von 45 Fällen (95,6%) dokumen-

tiert. Bei 2 Fällen wurde keine bzw. keine neue Symptomatik beschrieben. Der Tag des Symptombeginns fiel bei 16 der dokumentierten Fälle (37,2%) mit dem Tag der stationären Aufnahme in Jena zusammen. Bei 35 Interventionen (81,4%) lag der Beginn der Symptomatik bis 30 Tage vor Initiierung der stationären Behandlung und bei 8 Fällen (18,6%) lag der Zeitpunkt des Symptombeginns länger als 30 Tage zurück. Im Durchschnitt lagen zwischen Symptombeginn und stationärer Aufnahme 22 Tage. In 6 Interventionsfällen fiel der Tag der stationären Aufnahme mit dem Tag der Intervention zusammen. Im Durchschnitt lagen 3 Tage zwischen stationärer Aufnahme und dem Interventionsbeginn (Median 2 Tage, Spannbreite 0-18 Tage).

Bei insgesamt 35 Interventionsfällen (77,8%) wurde als Aufnahmediagnose Schlaganfall angegeben, wobei initial nur bei 16 Fällen der direkte Verdacht auf Apoplex bestand und bei 19 Fällen initial die Verdachtsdiagnose TIA dokumentiert war, welche nach durchgeführter Bildgebung mit bildmorphologischem Infarktnachweis angepasst wurde. Bei 8 Fällen (17,8%) wurde die Aufnahmediagnose TIA gestellt und beibehalten. Weiterhin lag in all diesen Fällen mindestens eine intrakranielle Gefäßstenose mit einem Grad von mindestens 50% vor. Bei 2 Fällen wurde als Aufnahmediagnose allein die intrakranielle Stenose dokumentiert, wobei in einem Fall eine asymptomatische Rezidivstenose einer zuvor interventionell mit Stent-Angioplastie behandelten Siphonstenose vorlag und in dem anderen Fall zwar klinisch ein neurologisches Residuum durch einen früheren Infarkt bestand, jedoch die diagnostizierte hochgradige intrakranielle Gefäßstenose bisher asymptomatisch geblieben war.

Bei allen Fällen konnte mithilfe der dokumentierten Anamnese und der Untersuchungsbefunde der NIHSS zum Symptomzeitpunkt bestimmt werden. Der NIHSS vor der Intervention lag im Durchschnitt aller Interventionsfälle bei circa 7 (Median 6, Spannbreite 0-24). Tabelle 10 gibt eine Übersicht über die Einordnung des Schweregrades der aufgetretenen Symptomatik zum Symptomzeitpunkt mittels des retrospektiv ermittelten NIHSS.

Tabelle 10: Ausmaß des Schlaganfalls zum Symptomzeitpunkt.

Gruppenbezeichnung	Anzahl (n=45)	Anteil / %
No Stroke Symptoms (NIHSS 0)	1	2,2
Minor Stroke (NIHSS 1-4)	13	28,9
Moderate Stroke (NIHSS 5-15)	27	60
Moderate to Severe Stroke (NIHSS 16-20)	3	6,7
Severe Stroke (NIHSS 21-42)	1	2,2

Auch die Einschätzung zur mRS war bei allen 45 Fällen möglich. Der mRS-Wert zum Symptomzeitpunkt lag bei allen Interventionsfällen durchschnittlich bei 2 (Median 2, Spannbreite 0-5), was klinisch einem mittelschweren neurologischen Defizit entspricht. In Tabelle 11 er-

folgt eine Zuordnung der vorliegenden Score-Werte im mRS zum Symptomzeitpunkt hinsichtlich der zu erwartenden funktionellen Prognose.

Tabelle 11: Ausmaß der funktionellen Einschränkung zum Symptomzeitpunkt.

Gruppenbezeichnung	Anzahl (n=45)	Anteil / %
Prognose eines guten klinischen Ergebnisses (mRS 0 und 1)	8	17,8
Prognose eines mittelschweren neurologischen Defizits (mRS 2 und 3)	27	60
Prognose einer mäßig schweren bis schweren Behinderung (mRS 4 und 5)	10	22,2
Verstorben (mRS 6)	0	0

Symptombild der Patienten

Bei 44 Interventionsfällen (97,7%) bestand klinisch eine neue Symptomatik, die zur klinischen Abklärung führte. In einem Fall lag eine asymptomatische Stenose vor. Bei 43 Patienten traten 2 und mehr Symptome in Kombination auf. Nur ein Patient wies ein isoliertes Symptom auf. In Tabelle 12 ist eine Übersicht der in der Gruppe zum Symptomzeitpunkt aufgetretenen Symptome in absteigender Häufigkeit zu finden.

Die Betrachtung der präinterventionell ermittelten Werte von mRS ($R=0,591$; $p<0,0001$) und NIHSS ($R=0,661$; $p<0,0001$) zeigte jeweils eine signifikante Korrelation zur Anzahl der vorliegenden Symptome. Bei einer hohen Anzahl vorliegender Symptome lagen auch entsprechend hohe Werte im NIHSS und mRS vor.

Tabelle 12: Präinterventionelle Symptomatik nach Häufigkeit sortiert.

Neu aufgetretene Symptomatik Interventionsfälle (n=45)	Vorhanden		Nicht vorhanden	
	Anzahl	Anteil / %	Anzahl	Anteil / %
Beeinträchtigung der Motorik der Extremitäten	34	75,6	11	24,4
Koordinationsstörung sowie Ataxie	29	64,4	16	35,6
Sensibilitätsstörung	23	51,1	22	48,9
Beeinträchtigung des Sprechens (Dysarthrie)	19	42,2	26	57,8
Beeinträchtigung der mimischen Muskulatur	17	37,8	27	60
Beeinträchtigung der Sprache (Aphasie)	15	33,3	30	66,7
Schwindel	13	28,9	32	71,1
Gesichtsfeldstörung	10	22	34	75,6
Schluckstörung (Dysphagie)	8	17,8	37	82,2
Übelkeit sowie Erbrechen	5	11,1	40	88,9
Störung der Okulomotorik	4	8,9	40	88,9
Hörstörung inklusive Tinnitus	3	6,7	42	93,3

4.1.5 Eingesetzte bildgebende Verfahren vor Intervention

Zur weiteren Diagnostik und ätiologischen Abklärung der Symptome, die zur Aufnahme geführt hatten, erfolgten diverse bildgebende Verfahren des zentralen Nervensystems. Bei 23 Fällen (59% aller vollständig dokumentierten Interventionen) erfolgte die Bildgebung am Tag des Symptombeginns. In 2 Fällen lag keine neue Symptomatik vor, sodass auch keine Datumsangabe diesbezüglich vorlag. Bei 4 Fällen war das Datum der ersten Bildgebung nach Symptombeginn nicht dokumentiert, da diese in einer externen Klinik erfolgte. Bei 16 Fällen (41% aller vollständig dokumentierten Interventionen) erfolgte die bildgebende Diagnostik zu einem späteren Zeitpunkt. Durchschnittlich lagen zwischen Symptombeginn und bildgebender Diagnostik ca. 9 Tage bei insgesamt 39 dokumentierten Fällen (Median 0 Tage, Spannweite 0-78 Tage). Bei 41 Fällen (91,1% aller Interventionen) war der Zeitraum zwischen erster klinischer Bildgebung und Intervention nachvollziehbar dokumentiert. So lagen im Durchschnitt 10 Tage zwischen bildgebender Diagnostik und Intervention (Median 4 Tage, Spannweite 0-125 Tage). In 4 Fällen erfolgte die Bildgebung am Tag der Intervention. Am häufigsten wurde eine kraniale Bildgebung mittels MRT bei 28 Fällen (62,2%) als zeitlich erste bildgebende Methode eingesetzt. Hiervon erfolgten 19 aller cMRT-Untersuchungen am UKJ (67,9%) und 9 an externen Kliniken (32,1%). Das kraniale CT wurde insgesamt bei 17 Fällen (37,8%) als erste Bildgebungsmethode eingesetzt. Davon wurden 9 aller erfolgten cCT-Untersuchungen (52,9%) am UKJ und 8 (47,1%) an externen Krankenhäusern durchgeführt. Insgesamt erfolgte bei 44 Fällen (97,8%) vor Intervention eine bildgebende Diagnostik mittels cMRT. Ein cCT wurde bei 21 Fällen (46,7%) durchgeführt. In 12 Fällen (57,1%) mit cCT-Bildgebung erfolgte zusätzlich eine CTA.

4.1.6 Befunde in der Bildgebung

Es wurden bei 41 von 45 Fällen (91,1%) bildmorphologisch Infarktareale erkennbar. In 37 Fällen (90,2% aller Interventionen mit Infarktnachweis) lagen diese innerhalb des Versorgungsgebietes des verengten Gefäßes. In 4 Interventionsfällen mit Infarktnachweis (9,8%) war außerhalb des Hirnareals, welches von der Gefäßstenose beeinträchtigt war, ein Infarkt nachweisbar. In 20 Fällen (48,8%) konnte anhand der ersten Bildgebung ein frischer Infarkt nachgewiesen werden. Durch ein zusätzliches cMRT gelang in 10 Fällen (24,4%) ein zuverlässiger Infarktnachweis. 18 Fälle (43,9%) wiesen in der zeitlich zuerst durchgeführten Bildgebung ältere Schlaganfallareale auf. Bei 4 Interventionsfällen (8,9% aller Interventionen) konnten keine alten oder frischen Infarzierungen nachgewiesen werden, jedoch zeigten sich in all diesen Fällen Perfusionsstörungen innerhalb des pathologischen Gefäßareals als Hinweis auf eine hochgradige intrakranielle Gefäßstenose. In einem Fall mit Infarktnachweis erhärtete sich bilddiagnostisch der Verdacht auf eine traumatische Dissektion der linksseitigen VA als

Ursache für den konsekutiven Gefäßverschluss und die intrakranielle Gefäßstenose im Gefäßverlauf. Die anatomischen Lokalisationen der über nicht-invasive bildgebende Verfahren diagnostizierten Gefäßstenosen sind Tabelle 13 zu entnehmen.

Tabelle 13: In der nicht-invasiven Bildgebung (cCT und cMRT) detektierte pathologische Befunde in Bezug auf die Gefäßlokalisation.

Anzahl an Gefäßpathologien (n=50)	Linksseitig (n=21)	Rechtsseitig (n=16)	Unpaare Gefäßabschnitte (n=13)
Vorderes Stromgebiet (n=29, 58%)			
ACI	8	7	
ACM	9	5	
Hinteres Stromgebiet (n=21, 42%)			
ACP	0	1	
VA	4	3	
BA			13

4.1.7 Transkranielle Doppler- und Duplex-Sonographie vor Intervention

In 30 Fällen (66,7%) erfolgte vor der Intervention die Durchführung einer transkraniellen Doppler- bzw. Duplex-Sonographie. Drei Patienten erhielten die Untersuchung in einer externen Klinik. Hierzu lagen jedoch keine Befundberichte vor. Bei 12 Patienten (26,7%) erfolgte keine transkranielle sonographische Untersuchung vor Intervention.

4.2 Interventionen

4.2.1 Interventionsindikation, Häufigkeit des Einsatzes des Wingspan™ Stents und Interventionszeitpunkt

Bei allen 44 Patienten erfolgte eine neuroradiologische Intervention aufgrund einer diagnostizierten intrakraniellen Gefäßstenose $\geq 50\%$. Die früheste Intervention fand am 27.02.2008 statt und die letzte Intervention am 09.03.2012. Bei einem Patienten zeigte sich die Notwendigkeit von zwei Interventionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit der jeweiligen Applikation von einem Stent. In 4 Interventionsfällen (8,9%) wurden 2 Stents innerhalb einer Intervention gesetzt und in einem Fall wurden drei Stents in einer neuroradiologischen Interventionssitzung in das intrakranielle Gefäßsystem eingebracht. Mit einer Gesamtzahl von 40 Fällen (88,9%) erhielt die Mehrheit der Gruppe pro Intervention nur einen Wingspan™ Stent.

Die Patientengruppe lässt sich unterteilen in Fälle mit akuten Gefäßverschlüssen und subakuten Gefäßstenosen des intrakraniellen Gefäßsystems. Akute Gefäßverschlüsse sind definiert als Fälle, bei denen der Symptombeginn weniger als 24h vor stationärer Aufnahme lag. Subakute Stenosen wiesen einen Symptombeginn auf, der mehr als 24h vor der stationären Aufnahme lag. In 17 Fällen (37,8%) lag ein akuter Gefäßverschluss und in 28 Fällen (62,2%) eine

subakute Gefäßstenose vor. Innerhalb eines Zeitraumes von 30 Tagen nach Symptombeginn fanden 35 Interventionen (77,8%) statt und in 8 Fällen (17,8%) lagen mehr als 30 Tage zwischen Symptombeginn und Intervention. Es fanden weiterhin 2 sekundärprophylaktische Interventionen statt, bei denen keine neue Symptomatik dokumentiert wurde. In einem Fall bestanden symptomatisch noch ein Residuum eines früheren Schlaganfalls sowie eine 75%-ige ACI-Stenose rechts. Bei dem anderen Fall handelte es sich um die Behandlung einer asymptomatischen Rezidivstenose der ACI links bei 91%-igem Stenosegrad. Diese beiden Fälle wurden dennoch der Gruppe der subakuten Gefäßverschlüsse zugeteilt, da die Darstellung der Gefäßpathologie innerhalb eines Zeitraumes von mehr als 24h vor stationärer Aufnahme mittels bildgebender Verfahren unabhängig von der Symptomatik erfolgte.

4.2.2 Anatomische Lokalisation der Gefäßverschlüsse bzw. -stenosen und Grad der Stenose nach DSA

Nach Durchführung der diagnostischen DSA erfolgte die Klassifizierung der Gefäßverschlüsse bzw. -stenosen. Die pathologischen Gefäßabschnitte wurden nach anatomischer Zugehörigkeit zum vorderen oder hinteren Stromgebiet beschrieben. Weiterhin erfolgte die Bestimmung des Ausmaßes der Gefäßstenose, welche als Stenosegrad angegeben wurde. Insgesamt wurden in den 45 Interventionen mittels DSA 73 pathologisch eingengegte intrakranielle Gefäßabschnitte detektiert. 34 Mal war nur ein Gefäßabschnitt von einer Stenose betroffen (66,7% aller behandelten Stenosen). Zwei verengte Gefäßabschnitte wurden 12 Mal detektiert (23,5%) und drei auffällige Gefäßabschnitte gab es 5 Mal (9,8%). Die Zuordnung der in der DSA detektierten Gefäßstenosen zu anatomischen Gefäßregionen ist in Tabelle 14 beschrieben.

Tabelle 14: In der invasiven Bildgebung (DSA) detektierte pathologische Befunde in Bezug auf die Gefäßlokalisation.

Anzahl an Gefäßpathologien (n=73)	Linksseitig (n=29)	Rechtsseitig (n=31)	Unpaare Gefäßabschnitte
vorderes Stromgebiet (n=51, 70%)			
ACI	15	19	
ACM	10	7	
hinteres Stromgebiet (n=22, 30%)			
ACP	0	2	
BA			13
VA	4	3	

Die intrakranielle Stenttherapie mittels Wingspan™ Stent erfolgte bei einer Gesamtzahl von 51 applizierten Stents im anterioren Stromgebiet 34 Mal (66,7%). Im posterioren Stromgebiet wurde sie 17 Mal durchgeführt (33,3%). Mit 31 Mal (60,8%) wurden in der Mehrzahl der Fälle subakute Gefäßstenosen mit Wingspan™ Stent behandelt. Akute Gefäßverschlüsse stellten bei 20 Stent-Angioplastien (39,2%) die seltenere Indikation zur Intervention dar. Subakute Gefäßstenosen im vorderen Stromgebiet stellten mit 64,5% aller subakuten Ereignisse die größte Gruppe beim Einsatz des Wingspan™ Stents dar. Sie machten somit 58,8% aller Interventionen im vorderen Stromgebiet aus. Mit 35,5% wurden subakute Gefäßverschlüsse des hinteren Stromkreises behandelt. Subakute Gefäßverschlüsse stellten mit 64,7% somit auch im hinteren Stromgebiet die größte Gruppe dar. Die akuten Gefäßverschlüsse lagen mit 70% häufiger im anterioren Stromgebiet und bedingten insgesamt 41,2% aller Stent-Angioplastien in diesem Stromgebiet. Bei 30% wurden akute Gefäßverschlüsse des posterioren Stromgebietes behandelt, was insgesamt 35,3% aller Stent-Angioplastien in diesem Stromgebiet betraf. Eine zusammenfassende Übersicht zur Lokalisation und dem entsprechenden Symptombeginn innerhalb von bzw. vor mehr als 24h ist in Tabelle 15 zu finden.

Tabelle 15: Verteilung akuter Gefäßverschlüsse und subakuter Gefäßstenosen zwischen vorderem und hinterem Stromgebiet.

Wingspan™ Stent Einsatz	vorderes Stromgebiet	hinteres Stromgebiet
Akute Gefäßverschlüsse (Symptombeginn < 24h vor Aufnahme)	14	6
Subakute Gefäßstenosen (Symptombeginn > 24h vor Aufnahme)	20	11

Der Stenosegrad vor Stent-Angioplastie konnte bei 50 der 51 Stent-Applikationen (98%) bestimmt werden. Der minimale Stenosegrad betrug 50% und das Maximum lag bei 100%. Der durchschnittliche Stenosegrad aller messbaren Gefäßverengungen lag bei 77,4%. Der Median betrug 77%. Im hinteren Stromgebiet lagen vor der Intervention um durchschnittlich 5,6% höhere Stenosegrade als im vorderen Stromgebiet vor ($p=0,126$). Weitere Angaben sind in Tabelle 16 enthalten.

Tabelle 16: Stenosegrad vor Intervention im vorderen und hinteren Stromgebiet.

Stenosegrad	vorderes Stromgebiet	hinteres Stromgebiet
Anzahl bekannt (Anteil / %)	33 (97,1)	17 (100)
Minimum / %	50	70
Maximum / %	91	100
Durchschnitt / %	75,5	81,1
Median / %	77	80

4.2.3 Verwendetes Material und Prozedere der Interventionen

In 73,2% aller Interventionsfälle mit vollständiger Dokumentation (fehlende Angaben n=4) wurde die rechte A. femoralis punktiert, um Zugang zum arteriellen Gefäßsystem zu bekommen. In 17,1% aller Interventionsfälle wurde beidseits punktiert und bei 9,8% wurde nur die linke A. femoralis als Zugangsweg gewählt. Es wurden 5F- in 11,1% bzw. 6F-Schleusen in 88,9% der Interventionen verwendet. In 44 Interventionen wurde das nicht-ionische monomere niederosmolare Kontrastmittel Ultravist 300 (je ml 623mg Iopromid enthalten, entsprechend 300mg gebundenem Jod) in einer durchschnittlichen Menge von 98ml (Median 90ml, Spannbreite 90-220ml) verwendet. In einer Intervention wurden das nicht-ionische dimere isoosmolare Kontrastmittel Visapaque 270 (je ml 550 mg Iodixanol enthalten, entsprechend 270mg gebundenem Jod) in einer Menge von 70ml in der DSA verwendet. Bei 75,6% (34 von 45 Fällen) war die Menge des periinterventionell eingesetzten Heparins dokumentiert. Das Minimum der eingesetzten Heparinmenge betrug 3.000I.E. und das Maximum 8.000I.E. (Median 3.000I.E.). Bei 16 Interventionen (35,6%) war die Gesamtdauer der Intervention bekannt. Die durchschnittliche Interventionszeit betrug 3h 29min (Median 3h 25min, Spannbreite 1h 40min- 6h 30min). Die Durchleuchtungszeit (DLZ) bei Intervention wurde in 77,8% der Fälle dokumentiert (35 von 45 Fällen). Die durchschnittliche DLZ betrug 39,5min (Median 31min, Spannbreite 10-111min). Der Verschluss der Punktionsstelle in der Leiste erfolgte bei 88,9% aller Interventionen (40 von 45 Fällen) mittels Angio-Seal® und bei 11,1% (5 von 45 Fällen) über die mechanische Kompression durch die reguläre Anlage eines Druckverbandes.

Die verwendeten Stents hatten einen Durchmesser von 2,5mm bis 4,5mm (Median 4mm). Insgesamt waren von 50 Stents (98%) der Durchmesser und die Stentlänge dokumentiert. Die Längen der Stents reichten von 9mm bis 25mm (Median 20mm).

In 3 von 51 Interventionen (5,9%) war vor der Stent-Angioplastie eine mechanische Thrombektomie indiziert. Hierbei kamen verschiedene Devices zum Einsatz, unter anderem das Penumbra®-System (66,7% der Fälle) und der Merci Retriever™ (33,3%). Weiterhin wurde alternativ die Aspiration des Thrombusmaterials über Spritzenaspiration und Bergung mittels des Koaxialkatheters versucht. Insgesamt war eine intrakranielle mechanische Thrombektomie bei 4 der 51 (7,8%) Wingspan™ Stent-Applikationen notwendig. In einem Fall kam es zu einer behandlungsbedürftigen akuten Stentthrombose. Zur intraarteriellen Fibrinolyse wurde in 2 von 51 Prozeduren das Fibrinolytikum Actilyse in gewichtsadaptierter Dosierung verwendet.

Eine Vordilatation des stenotischen Gefäßbereiches durch Ballon-Angioplastie erfolgte bei 5 der 51 (9,8%) intrakraniellen Gefäßbehandlungen mit Wingspan™ Stent-Applikationen. Diese erfolgte in 3 Fällen mit dem Gateway™ Ballon-Katheter mit einem medianen Durchmesser

von 2mm und in 2 Fällen mit einem Maverick™ Ballon-Katheter mit einem medianen Durchmesser von 4mm. Die mediane Länge der Ballons betrug jeweils 9mm. Mit 90,2% wurde in der Mehrzahl der Fälle (46 von 51) auf eine Vordilatation vor dem Einbringen des Stents verzichtet. Bei 17 der 51 Gefäßbehandlungen (33,3%) war die alleinige Aufdehnung der Gefäßeinengung durch die Stentfreisetzung erfolgreich, sodass auf eine Nachdilatation des Stents per Ballondilatation in gleicher Sitzung verzichtet werden konnte. Lag nach dem Absetzen und der Entfaltung des Stents eine Residualstenose über 50% innerhalb des Wingspan™ Stents vor, erfolgte eine Nachdilatation mittels Ballon-Katheter innerhalb des im intrakraniellen Gefäß einliegenden Stents. Dieses Vorgehen mit Nachdilatation wurde mit 66,7% bei der Mehrheit der Fälle (34 von 51) durchgeführt. In zwei Fällen wurde die Ballondilatation angestrebt, konnte jedoch aufgrund technischer Komplikationen nicht erfolgreich beendet werden. In 76,5% der Fälle wurde der Maverick™ Ballon-Katheter mit einem medianen Durchmesser von 3,5mm (1,5-4,5mm) und einer medianen Länge von 9mm (9-15mm) zur Ballondilatation genutzt. Der Gateway™ Ballon-Katheter mit einem medianen Durchmesser von 2,75mm (1,5-4mm) und einer medianen Länge von 9mm (9-15mm) kam bei 23,5% der Fälle zur Anwendung.

4.2.4 Technischer Erfolg der Stent-Angioplastie

Die Intervention mit Stentsetzung wurde als technisch erfolgreich bewertet, wenn das Absetzen des Stents innerhalb der Gefäßeinengung am favorisierten Platz möglich war und der intraluminaler Durchmesser, der nach Abschluss der interventionellen Maßnahmen gemessen wurde, um weniger als 50% eingeengt war. Bei allen 51 Gefäßstenosen war eine Bestimmung der verbliebenen Residualstenose anhand der DSA-Bilder der Abschlusskontrolle nach Stent-Applikation möglich. Die Stent-Positionierung konnte in allen Interventionsfällen erfolgreich durchgeführt werden. Eine Residualstenose von weniger als 50% konnte in 46 von 51 Gefäßangioplastien mit Wingspan™ Stents erzielt werden. Somit wurden 90,2% der Wingspan™ Interventionen technisch erfolgreich durchgeführt. Bei 5 Gefäßengstellen (9,8%) verblieb eine durchschnittliche Residualstenose von 57% (Median 56%, 51-63%). Eine Unterscheidung hinsichtlich des verbliebenen Residualstenosegrades zwischen Interventionen mit bzw. ohne Nachdilatation ist in Tabelle 17 dokumentiert.

Tabelle 17: Residualstenose nach Intervention mit Wingspan™ Stent-Angioplastie.

Residualstenose	Gesamt (n=51)	Mit Ballonnachdilatation (n=34)	Ohne Ballonnachdilatation (n=17)
Durchschnitt / %	25,2	19,4	36,9
Median / %	25	21	37

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der verbliebenen Residualstenose in Abhängigkeit von erfolgter Ballondilatation nach Stent-Angioplastie ($p=0,002$). Im Median ergaben sich bei Interventionen ohne Ballonnachdilatation um 16% höhere Residualstenosengrade in der retrospektiven Ausmessung (siehe Abbildung 10).

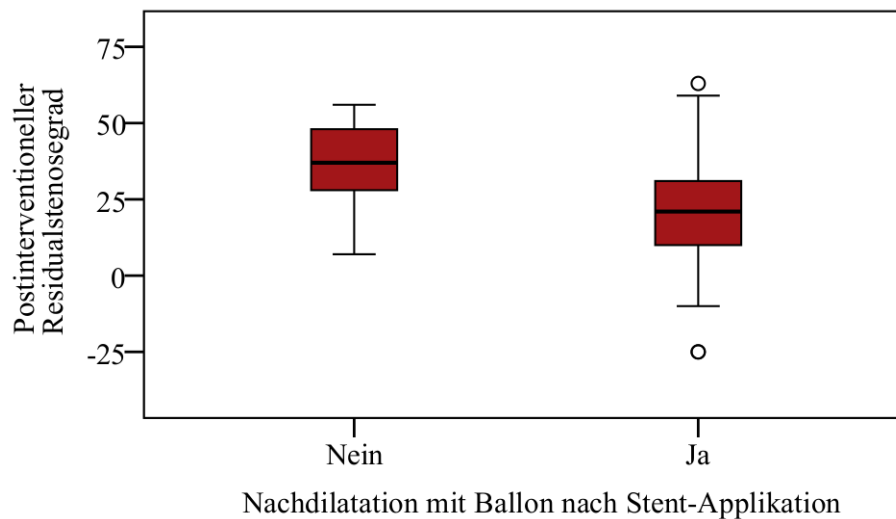


Abbildung 10: Postinterventioneller Residualstenosegrad, unterteilt nach erfolgter Ballonnachdilatation des einliegenden Wingspan™ Stents (Boxplots).

Hinsichtlich der erzielten Reduktion des Stenosegrades vor Intervention ließ sich in einem Fall keine Aussage treffen, da hier die präinterventionelle Bestimmung des Stenosegrades nicht möglich war. In den restlichen Fällen wurde durch die Stent-Angioplastie eine signifikante Reduktion des präinterventionellen Stenosegrades erzielt ($p<0,0001$). Im Durchschnitt wurde eine Stenosereduktion von 52,2% erreicht (Median 51,5%).

4.2.5 Technische Komplikationen bei Intervention

Bei 7 der 45 Interventionen (15,6%) wurden technische Komplikationen beschrieben. Die technischen Komplikationen standen immer im Zusammenhang mit den Nachdilatationen des Wingspan™ Stents. So wurden bei 7 der 34 Nachdilatationen (20,6%) Probleme im Befundbericht beschrieben. Bei 4 der Interventionen (57,1% aller technischen Komplikationen) konnte die Ballondilatation des Stents beim ersten Versuch nicht erfolgreich durchgeführt werden. Dies war in 2 Fällen mitbedingt durch starke Gefäßelongationen. In einem Fall wurde auf einen erneuten Dilatationsversuch innerhalb der Sitzung verzichtet und zu einem späteren Zeitpunkt eine erfolgreiche Ballondilatation in separater Interventionssitzung durchgeführt. In dem anderen Fall war der zweite Dilatationsversuch mit einem Ballon geringeren Durchmessers erfolgreich. Bei einer Intervention kam es zu einer intravasalen Ballonruptur, welche jedoch keine klinischen Konsequenzen nach sich zog. Der defekte Ballon konnte geborgen werden. Es wurde jedoch keine erneute Ballondilatation versucht. Auch im 4. Fall wurden, nach Problemen beim Einbringen des Ballons in das Stentlumen, keine erneuten Dilatations-

versuche unternommen. In 2 Fällen zeigte sich der Stent beim Vorschieben des Ballon-Katheters innerhalb des Gefäßes beweglich und verschob sich, ausgehend von seiner ursprünglichen Position, leicht in den distalen Gefäßbereich. Ebenfalls in 2 Fällen zeigten sich die Stent-Struts im kaudalen Stentbereich nach Ballondilatation irregulär aufgespalten, wobei jedoch in der DSA keine resultierenden Gefäßpathologien detektiert wurden. Unklar bleibt, ob dies als Zeichen einer Stentbeschädigung gedeutet werden kann.

4.2.6 Extrakranielle Blutungskomplikationen

Insgesamt traten bei 2 der 45 Interventionen extrakranielle Blutungskomplikationen innerhalb des Nasen- und Rachenraumes auf. Es kam in beiden Fällen zu peri- bzw. postinterventioneller Epistaxis. In einem Fall war zuvor eine systemische intravenöse und in dem anderen Fall eine lokale intrakranielle medikamentöse Lyse erfolgt. Bei insgesamt 3 Interventionen erfolgte im Vorfeld der neuroradiologischen Intervention eine intravenöse Lysetherapie, wobei in 2 Fällen keine intra- oder extrakraniellen Blutungskomplikationen auftraten.

4.2.7 Sonstige Komplikationen bei Intervention

In einem Fall kam es zu einer Narkosekomplikation. Es kam zu einem Erwachen der Patientin innerhalb der Intervention, sodass die PTAS vorzeitig vor der geplanten Nachdilatation des Stents unterbrochen werden musste. Die Nachdilatation erfolgte dann in einer zweiten, separaten Sitzung. Nach einer Intervention entwickelte ein Patient postinterventionell ein mildes Hyperperfusionssyndrom mit alleiniger Kopfschmerzsymptomatik, woraufhin eine konsequente Blutdruckeinstellung erfolgte. Zu lokalen Komplikationen infolge der Punktion der Leistengefäße kam es in 2 Fällen. In einem Fall kam es zur Bildung eines Aneurysma spurium und in dem anderen Fall zu einem interventionsbedürftigen arteriellen Verschluss der A. femoralis.

4.2.8 Neurologische Komplikationen nach Intervention

Intrakranielle Blutungen

Bei einer von 45 Interventionen wurde nach der Intervention mit Stentsetzung eine SAB detektiert. Die Interventionsindikation in diesem Fall stellte eine akute progrediente Basilaristhrombose dar. Initial erfolgte die mechanische Rekanalisation und Thrombektomie mittels Merci Retriever™. Es folgte eine lokale intraarterielle Fibrinolyse, bevor sich die Stent-Angioplastie anschloss. In Zusammenschau der Komplexität der verschiedenen stattgefundenen interventionellen Eingriffe kann das Auftreten der SAB nicht monokausal auf den Einsatz des Wingspan™ Stents zurückgeführt werden.

Intrakranielle Dissektionen

In 4 Fällen (8,9%) kam es zu intrakraniellen Gefäßdissektionen in Folge der Stent-Applikation. In 2 Fällen ergaben sich als weitere Folge akute Gefäßverschlüsse. In einem dieser Fälle kam es im Rahmen der Ballonnachdilatation des Stents zu einer Überdehnung der A. basilaris mit folgender Dissektion des Gefäßes, wodurch die lateral zur Pons abgehenden Aa. perforantes verschlossen wurden. In dem anderen Fall kam es nach der Dissektion im V3-Segment der linken VA zusätzlich zu einer Thrombusbildung innerhalb des Stents, der über den Koaxialkatheter aspiriert werden konnte. Danach zeigte sich ein suffizienter Blutfluss innerhalb des Gefäßes, sodass keine weitere Handlungsindikation bestand. Eine weitere Dissektion trat in einem rechten C2-Segment auf und wurde durch das Einbringen eines Wallstents behandelt. Im Fall eines minimalen Dissekates in einem C4-Segment rechts wurde keine weitere Therapiemaßnahme nach Detektion der Dissektion notwendig.

Akute thrombotische periinterventionelle Gefäßverschlüsse

Zu periinterventionellen Gefäßverschlüssen durch die Bildung von Thromben kam es in 2 Fällen. Eine Thrombusbildung ereignete sich im Rahmen einer Gefäßdissektion. Zu der anderen akuten In-Stent Thrombose kam es nach der Freisetzung des Stents im Anschluss an eine erfolgreiche Thrombektomie bei akutem Verschluss der A. basilaris mit vorbestehender hochgradiger Basilarisstenose. Es folgten eine mechanische Rekanalisation mittels Penumbra®-System sowie eine intraarterielle Fibrinolyse, wodurch der Gefäßverschluss erfolgreich behoben werden konnte.

Vasospasmen

Bei 2 von 51 Wingspan™ Stent-Applikationen trat periinterventionell ein intrakranieller Vasospasmus auf. In diesen Fällen erfolgte jeweils eine intraarterielle Gabe von 1-2mg Nimodipin über die Spüllösung mit dem Ziel der Spasmolyse.

Nachweis von neuen periprozeduralen Infarkten und Zusammenhang zur Stent-Angioplastie

Bei 32 Interventionen (71,1%) erfolgte mindestens ein bildgebendes Verfahren (cCT bzw. cMRT) nach Stentimplantation. In 13 Fällen (28,9%) war keine Bildgebung erfolgt. Es wurden insgesamt 23 cMRTs (69,7% aller postinterventionellen Bildgebungen) und hiervon 8,7% mit MRA durchgeführt. Insgesamt erfolgten 10 postinterventionelle cCT-Untersuchungen (30,3%). Eine CTA erfolgte in 6,1% aller postinterventionellen Bildgebungen.

Bei 15 Fällen (46,9% aller postinterventionell durchgeführten Bildgebungen) fanden sich neue infarktverdächtige Auffälligkeiten in der Kontrollbildgebung nach Intervention. In 8 dieser Fälle (53,3%) lagen die Infarzierungen allein infratentoriell. Nur supratentoriell befan-

den sich 4 (26,7%) neue Infarktareale. In 3 Fällen (20%) lagen die neu diagnostizierten Infarktgebiete sowohl im vorderen als auch im hinteren Stromgebiet. 14 der 15 (93,3%) neu diagnostizierten frischen Hirninfarkte lagen innerhalb des Stromgebietes des interventionell behandelten Gefäßgebietes. Ein Schlaganfallareal befand sich in Bezug auf den behandelten Gefäßabschnitt innerhalb der kontralateralen Gefäßsystemseite. In diesem Fall konnte ein direkter Zusammenhang zwischen dem neu nachgewiesenen Infarkt und der erfolgten Stent-Angioplastie ausgeschlossen werden, da das Infarktareal in der zum pathologischen Gefäß kontralateralen Hemisphäre lag und am ehesten thrombembolisch bedingt war. Dieser Infarkt ist möglicherweise als allgemeine Komplikation nach intrakranieller Angiographie zu werten. Ein sicherer Zusammenhang zwischen der vorausgegangenen Stent-Angioplastie mit Wingspan™ und dem neu diagnostizierten Infarktareal im Ponsbereich konnte in einem Fall gestellt werden, da es innerhalb der Intervention bei der Ballonnachdilatation des Stentlumens zu einer Dissektion der A. basilaris mit angiographisch bestätigten und dokumentierten Perforatorengefäßverschlüssen kam. Bei 7 der nachgewiesenen Infarktareale (46,7%) kann nach dem Vergleich der prä- und postinterventionellen cMRT-Bildgebung von einer Progredienz der bereits vor der Intervention bestandenen Infarktareale ausgegangen werden, jedoch ist ein Einfluss auf die Zunahme der Infarktgröße durch die interventionell ergriffenen Maßnahmen zu diskutieren. In allen 7 Fällen handelte es sich um infratentorielle Infarkte bei symptomatischen Vertebralis- bzw. Basilarisstenosen. In den weiteren 6 Fällen mit postinterventionellem Infarktnachweis sind Zusammenhänge mit der stattgefundenen Intervention möglich und im Einzelfall zu diskutieren. In 3 dieser Fälle kam es im distalen Versorgungsgebiet des mit Stent behandelten Gefäßes zu neuen emboligenen Infarzierungen. Derartige emboligene Infarkte können auch bei rein diagnostischen Interventionen auftreten, sodass von allgemeinen Interventionskomplikationen im Rahmen der intravasalen Manipulation ausgegangen werden kann und keine direkte Assoziation zum Stenteinsatz vorliegen muss. Auch war in einem der 3 Fälle ein hypermobiles IAS sowie ein PFO in der TEE diagnostiziert worden, was ebenfalls für eine emboligene Infarzierung ursächlich gezeichnet werden kann. In einem Fall mit neuem Infarktnachweis zerebellär rechts ließ sich bereits vor der Stent-Angioplastie der rechtsseitigen A. vertebralis eine zerebelläre Minderperfusion bei filiiformer rechtsseitiger AICA und Hauptperfusion über die linke AICA in der DSA nachweisen. So ist in diesem Fall am ehesten von einem hämodynamisch bedingten Infarkt auszugehen, der nicht als direkte Stentkomplikation angesehen werden kann. Bei 2 neuen Infarktnachweisen handelte es sich jeweils um Fälle mit hochgradigen Basilarisstenosen mit akutem thrombotischem Verschluss, sodass schwer zwischen den Folgen der Minderperfusion im Rahmen der Behandlungsindikation und möglichen Komplikationen der PTAS unterschieden werden kann. Jedoch kam es in einem

der beiden Fälle periinterventionell nach Thrombektomie und Stentfreisetzung zu einer In-Stent Thrombose. Da das betreffende Hirngewebe bereits durch die vorausgegangene Minderperfusion infolge der Stenose vorgeschädigt war, ist zu vermuten, dass sich durch den erneuten Sauerstoffmangel im Rahmen der akuten In-Stent Thrombose sich der infratentorielle Infarkt manifestieren konnte.

Charakterisierung der periprozeduralen Infarktereignisse

11 der 15 periprozeduralen Infarkte (73,3% aller postinterventionellen Infarktfälle) traten bei Interventionen auf, die innerhalb eines Zeitraumes von 30 Tagen nach Erstsymptomatik durchgeführt wurden. Bei 4 von 11 (26,7% aller postinterventionellen Infarktfälle) periprozeduralen Infarkten war die Intervention nach mehr als 30 Tagen nach Symptombeginn erfolgt. Das erhöhte Auftreten von Infarkten innerhalb von 30 Tagen nach Symptombeginn war jedoch nicht signifikant ($p=0,118$). Im Durchschnitt lagen bei Fällen mit periprozedural nachgewiesenen Infarkten 21 Tage zwischen Symptombeginn und Intervention (Median 7 Tage, 0-85 Tage). In Fällen ohne Infarkt waren dies durchschnittlich 30 Tage (Median 11 Tage, 0-366 Tage). In Bezug auf die Zeitdauer zwischen Symptombeginn und Intervention zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Fällen mit und ohne Infarktvorkommen ($p=0,636$). Zwischen der Gefäßlokalisation des behandelten Gefäßes und dem Auftreten eines periprozeduralen Infarktes bestand ein signifikanter Zusammenhang ($R=0,48$, $p=0,001$). So zeigten sich nach Interventionen im vertebro-basilären Stromgebiet signifikant mehr periprozedurale Infarktereignisse als nach Interventionen im anterioren Stromgebiet.

Periprozedurale Schlaganfallwahrscheinlichkeit

Für das Auftreten eines periprozeduralen Infarktes innerhalb der stationären Liegezeit nach Intervention ergab sich eine Wahrscheinlichkeit von 37,4% innerhalb eines Zeitraumes von 30 Tagen nach dem Zeitpunkt der Stent-Angioplastie mit Wingspan™ Stent-Einsatz.

Einfluss des Auftretens eines periprozeduralen Infarktes auf das Outcome nach Intervention

Eine klinische Verschlechterung mit neuen neurologischen Defiziten zeigte sich bei 4 von 15 Fällen (26,7%), bei denen neue Infarktareale in der postinterventionellen Bildgebung nachgewiesen wurden. Dies spiegelte sich auch in den Score-Werten von NIHSS und mRS zum Entlassungszeitpunkt wider. Der NIHSS-Wert nahm in diesen 4 Fällen um durchschnittlich 8 Punkte zu (Median 9 Punkte). Im mRS zeigte sich in den betreffenden Fällen sowohl durchschnittlich als auch im Median eine Zunahme der Score-Werte um 1,5 Punkte. In dem Fall, in dem ein sicherer Zusammenhang mit der Wingspan™ Stent-Intervention besteht, verschlechterte sich der betreffende Patient ausgehend von einem mRS von 3 um zwei Kategorien auf

einen mRS von 5. Entsprechend nahm bei diesem Patienten die Symptomschwere im NIHSS von 6 auf 18 zu. Tabelle 18 gibt einen Überblick zu den Veränderungen der Outcome-Scores NIHSS und mRS bei Fällen mit Nachweis von periprozeduralen Infarkten.

Tabelle 18: Veränderung von NIHSS und mRS (präinterventionell zu postinterventionell) bei positivem Infarktnachweis nach Intervention (n=15).

	Veränderung des NIHSS (n=14)	Veränderung des mRS (n=15)
Durchschnitt	0,4 Punkte	0 Punkte
Median	2 Punkte	0 Punkte
Minimale Verbesserung	-1 Punkt	-1 Punkt
Minimale Verschlechterung	2 Punkte	1 Punkt
Maximale Verbesserung	-4 Punkte	-2 Punkte
Maximale Verschlechterung	12 Punkte	2 Punkte
Anzahl Verbesserungen	10 (71,4%)	5 (33,3%)
Anzahl Verschlechterungen	4 (28,6%)	4 (26,7%)
Anzahl keine Veränderung	0	6 (40%)

Insgesamt konnte zwischen Fällen mit positivem Infarktnachweis und ohne Infarktnachweis ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den NIHSS-Wert zum Entlassungszeitpunkt festgestellt werden. Wurde bei Patienten in der postinterventionellen Bildgebung ein Infarkt festgestellt, so lag der NIHSS-Wert signifikant höher als in Fällen ohne Infarktnachweis ($p=0,0004$). Der Median des NIHSS zum Entlassungszeitpunkt lag bei Infarktnachweis bei 6 und bei Fällen ohne Infarktnachweis bei 2.

Beim Vergleich der Differenzen zwischen NIHSS-Werten zum Symptomzeitpunkt und Entlassungszeitpunkt ergab sich hinsichtlich des Unterscheidungsmerkmals Vorliegen eines periprozeduralen Infarktes bzw. kein Infarktvorliegen kein signifikanter Unterschied ($p=0,161$). In Fällen mit periprozeduralem Infarkt wurde im Median eine Reduktion des NIHSS-Wertes um 2 Punkte und bei Fällen ohne Infarkt um 3 Punkte erzielt.

Hinsichtlich des mRS-Wertes zum Entlassungszeitpunkt zeigte sich in Fällen mit periprozeduralen Infarktereignissen ein signifikant höherer Wert als in Fällen ohne Infarktvorkommen ($p=0,0004$). In Fällen mit der Komplikation Infarkt lag der Median des mRS zum Entlassungszeitpunkt bei 3 und in Fällen ohne Infarkt bei 1. Der Vergleich der Differenzen von mRS-Werten vor und nach Intervention ergab einen signifikanten Unterschied zwischen Fällen, bei denen ein periprozeduraler Infarkt auftrat und Fällen ohne Infarkt ($p=0,005$). So zeigten Fälle mit periprozeduralen Infarkten eine geringere Differenz der mRS-Werte zwischen Symptom- und Entlassungszeitpunkt als Fälle ohne Infarkt. In Fällen mit Infarkt lag die mediane Reduktion des mRS-Wertes bei 0 und in Fällen ohne Infarkt lag die Reduktion des mRS-Wertes bei einem Median von 1.

Die Mehrzahl der in der postinterventionellen Bildgebung neu detektierten Infarkte konnte als Major-Stroke-Ereignisse ($mRS \geq 3$ nach Intervention zum Entlassungszeitpunkt) definiert werden. Insgesamt 8 der 15 postinterventionellen Infarktfälle (53,3%) erfüllten diese Definition, da sie bei den Patienten zu einer erheblichen neurologischen Verschlechterung und Behinderung im Alltag bzw. sogar zum Tod des Patienten führten. Es errechnete sich eine Wahrscheinlichkeit von 20,4%, einen Major-Stroke nach Intervention innerhalb eines Zeitraumes von 30 Tagen zu entwickeln. In einem Fall lag der mRS zum Entlassungszeitpunkt bei 3. In 5 der 8 postinterventionell detektierten Major-Stroke-Fälle lag der mRS bei 4 bzw. 5, was einer mäßig schweren bis schweren Behinderung entspricht. In 2 Fällen (25%) verstarben die Patienten nach Intervention. In 6 der 8 Fälle mit Major-Stroke lag das Infarktareal im vertebro-basilären Versorgungsgebiet und in 2 Fällen im anterioren Stromgebiet, wobei kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit der Lokalisation bestand ($p=0,289$). Im hinteren Stromgebiet nahmen Major-Infarkte im Versorgungsgebiet der A. basilaris 66,7% der Fälle ein. In 4 von 8 Fällen lag ein akuter Gefäßverschluss und in den anderen 4 eine subakute Gefäßstenose vor. Bei 7 von 8 Fällen mit postprozeduralem Major-Stroke erfolgte die Intervention innerhalb von 30 Tagen nach dem symptomatischen Ereignis. Nur in einem Fall wurde die Intervention am 56. Tag nach Erstsymptomatik und somit außerhalb des 30-Tage-Zeitraumes durchgeführt.

Sieben der 15 (46,7%) in der postinterventionellen Bildgebung detektierten Schlaganfälle können als Minor-Stroke-Ereignisse ($mRS \leq 2$ nach Intervention zum Entlassungszeitpunkt) definiert werden, da sie keine bzw. nur leichte, zum Teil rückbildungsfähige neurologische Beeinträchtigung der Patienten und funktionelle Einschränkungen im Alltag verursachten. Ein Minor-Stroke nach Intervention ereignete sich in 2 von 7 Fällen im anterioren und bei 5 Fällen im posterioren Stromgebiet. Im hinteren Stromgebiet nahmen Minor-Infarkte im Versorgungsgebiet der A. basilaris 60% der Fälle ein. Insgesamt trat ein Minor-Stroke-Ereignis in 3 von 7 Fällen bei akuten Gefäßverschlüssen und in 4 Fällen bei subakuten Gefäßstenosen auf. Bei Fällen mit Minor-Stroke erfolgte die Intervention in 4 Fällen innerhalb von 30 Tagen nach Symptombeginn. 3 der Fälle mit Minor-Stroke (42,9%) wurden der neuroradiologischen Intervention erst mehr als 30 Tage nach Symptombeginn zugeführt.

Zwischen Fällen mit Major- und Minor-Stroke-Ereignissen nach Intervention ergab sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den NIHSS-Wert zum Entlassungszeitpunkt ($p=0,002$). So zeigten sich in Fällen mit Major-Stroke (Median 14) signifikant höhere NIHSS-Werte als bei Fällen mit Minor-Stroke (Median 3). Auch im Vergleich des mRS-Wertes zum Entlassungszeitpunkt zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Schlaganfall-

gruppen ($p=0,001$). Major-Stroke-Fälle (Median 5) wiesen im Vergleich zu Minor-Stroke-Fällen (Median 2) einen erhöhten mRS-Wert bei Entlassung auf.

Analyse von möglichen Einflussfaktoren auf das Auftreten von Hirninfarkten und das Outcome bei periprozeduralen Schlaganfallereignissen

Eine signifikante Korrelation im Hinblick auf das Auftreten eines periprozeduralen Infarktes zeigte sich in Bezug auf den präinterventionellen NIHSS-Wert ($p=0,002$) und mRS-Wert ($p=0,012$) zum Symptomzeitpunkt. So korrelierte ein hoher NIHSS-Wert mit dem Auftreten eines periprozeduralen Infarkt ereignisses. In Fällen mit Infarkt als periprozedurale Komplikation lag der NIHSS-Wert zum Symptomzeitpunkt im Median bei 8 und in Fällen ohne Infarkt im Median bei 5. Der mRS lag in Fällen mit periinterventionellen Infarkten zum Symptomzeitpunkt im Median bei 3 und bei Fällen ohne Infarkt bei 2.

Hinsichtlich des Auftretens von periprozeduralen Infarkten und des zum Zeitpunkt der Intervention ermittelten BMI zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,299$). In Fällen mit Infarktvorkommen lag zwar der Mittelwert des BMI mit $29,5\text{kg/m}^2$ höher als bei Fällen ohne Infarktauf treten mit einem mittleren BMI von 28kg/m^2 ; der Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant. Zwischen dem ESRS-Wert, als Repräsentant des kardiovaskulären Risikoprofils eines behandelten Patienten, sowie dem NIHSS-Wert zum Entlassungszeitpunkt konnte keine Korrelation nachgewiesen werden ($R=0,051$, $p=0,743$). In Tabelle 19 ist eine Übersicht bezüglich der erreichten ESRS-Werte in verschiedenen Subgruppen dargestellt.

Tabelle 19: Risikoprofil der Patienten (unter Anwendung des ESRS) in Abhängigkeit von Schlaganfallauftreten sowie Schlaganfallsschwere nach Intervention.

ESRS	Gesamt	Ohne Infarkt-nachweis	Mit Infarkt-nachweis	Major-Stroke	Minor-Stroke
0-2 (niedriges Risiko für Apoplex)	8 (17,8%)	7 (23,3%)	1 (6,7%)	0	1 (14,3%)
3-6 (hohes Risiko für Apoplex)	36 (80%)	22 (73,3%)	14 (93,3%)	8 (100%)	6 (85,7%)
7-9 (sehr hohes Risiko für Apoplex)	1 (2,2%)	1 (3,3%)	0	0	0
Durchschnitt	3,7	3,6	3,9	4,4	3,3
Median (Range)	3 (1-7)	3 (1-7)	4 (1-6)	5 (3-6)	3 (1-6)

Es zeigte sich im Median vor Intervention ein ESRS-Wert von 3, was einem hohen Schlaganfallrisiko entspricht. Der Median des ESRS-Wertes lag mit einem Wert von 4 in den Fällen mit postinterventionell detektierten Infarkten um einen Punkt höher als bei Interventionen ohne detektierten Infarkt mit einem medianen ESRS von 3, wobei sich dieser Unterschied als nicht signifikant erwies ($p=0,335$). In Fällen mit Major-Infarkt lag der ESRS im Median vor

Intervention bei 5. Bei Minor-Infarkten ergab sich ein medianer ESRS von 3. Bei dem Vergleich der ESRS-Werte zwischen diesen Fällen mit unterschiedlichen Schweregraden periinterventioneller Infarkte zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied ($p=0,105$). Auch im medianen ESRS zwischen Minor-Infarkt-Fällen und Fällen ohne Infarktdetektion zeigte sich kein Unterschied. Der Median betrug hier jeweils 3.

Bei der Untersuchung, ob ein Zusammenhang zwischen der Höhe der präinterventionell detektierten Stenosegrade und dem Auftreten von Infarkten besteht, ließen sich keine signifikanten Ergebnisse finden. Dennoch lässt sich die Aussage treffen, dass 86,2% (44 von 51) aller durchgeführten Interventionen mit Wingspan™ Stents bei Gefäßstenosen mit einem Stenosegrad $\geq 70\%$ erfolgten und somit hauptsächlich ein Patientenkollektiv mit hochgradigen Stenosen behandelt wurde. Nur in 11,8% ($n=6$) der Interventionen lagen präinterventionelle Stenosegrade von weniger als 70% vor. Alle periprozeduralen Infarktereignisse ($n=16$) traten bei Fällen mit Stenosegraden über 70% auf. Die Wahrscheinlichkeit, ein periprozedurales Infarktereignis zu erleiden, lag bei 36,4%, wenn ein Stenosegrad $\geq 70\%$ vor Intervention bestand. Mit 56,3% (9 der 16 periprozeduralen Infarkte) traten Major-Infarkte und mit 43,7% Minor-Infarkte auf. Die Wahrscheinlichkeit, bei Vorliegen eines präinterventionellen Stenosegrades von $\geq 70\%$ einen Major-Infarkt zu entwickeln, lag bei 20,5% und für Minor-Infarkte bei 15,9%. Neue Infarktereignisse nach Entlassung aus der stationären Therapie ereigneten sich in einem Fall mit einem Stenosegrad von $<70\%$ und in 5 Fällen mit präinterventionellen Stenosegraden von $\geq 70\%$. 11,4% betrug die Wahrscheinlichkeit, bei einem Stenosegrad von $\geq 70\%$ einen neuen Infarkt nach stationärer Entlassung zu entwickeln. Bei Betrachtung des gesamten postinterventionellen Infarkttrisikos zeigte sich für Fälle mit intrakraniellen Stenosen von $\geq 70\%$ eine hohe Wahrscheinlichkeit von 47,7% für ein Infarktereignis nach Intervention. Das Gesamtrisiko für Infarkte lag hingegen bei Fällen mit Stenosegraden von $<70\%$ mit 16,7% deutlich niedriger. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht signifikant, da die Subgruppe ($n=6$) mit einem geringeren Stenosegrad von $\leq 70\%$ deutlich kleiner war.

4.3 Verlauf nach Intervention

4.3.1 Komplikationen während des Aufenthaltes auf Intensivstation

In einem Fall trat nach Intervention ein mildes Hyperperfusionssyndrom, einhergehend mit einer Blutdruckerhöhung und Kopfschmerzsymptomatik, aber ohne neurologische Defizite des Patienten, auf. Es bildete sich unter antihypertensiver Medikation zurück. Postinterventionelle Kopfschmerzen traten in 3 Fällen auf, wobei 2 Fälle in Verbindung mit hypertensiven Blutdruckwerten auftraten, jedoch nur in einem Fall der Verdacht auf ein Hyperperfusionssyndrom geäußert wurde. Behandlungsbedürftige postinterventionelle hypertensive Entglei-

sungen zeigten sich in 15 von 45 Interventionsfällen (33,3%). Ein Patient sollte mit dem Ziel des Perfusionserhaltes nach Intervention systolische Blutdruckwerte über 180mmHg aufweisen. Ein NSTEMI mit einer TNI-Erhöhung über 0,04ng/ml wurde in 5 Fällen (16,1% aller Interventionsfälle mit labordiagnostischer TNI-Bestimmung) während der intensivmedizinischen Betreuung diagnostiziert und dokumentiert, wobei nur in 31 von 45 Fällen (68,9%) eine Bestimmung des TNI erfolgte. In 12 Interventionsfällen (26,7%) entwickelten Patienten nach der Intervention eine therapiebedürftige Pneumonie. Eine Sepsis trat bei keinem Patienten auf. Weiterhin zeigte sich in einem Fall nach Intervention eine Bradykardie, welche kardiopulmonale Reanimationsmaßnahmen und die Anlage eines temporären Herzschrittmachers erforderte. In einem weiteren Fall entwickelte ein Patient mit langjährigem Alkoholabusus ein Alkoholentzugsdelir und ein Patient entwickelte ein kurzzeitiges postoperatives Delir. Ein Patient entwickelte eine deutlich ausgeprägte Post-Stroke-Depression.

4.3.2 Neuroradiologische Therapieempfehlungen zur Thrombozytenaggregationshemmung nach Intervention

In 28 Interventionsfällen (62,2%) erfolgte die Empfehlung, nach Intervention mit Wingspan™ Stent-Applikation eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel über einen Zeitraum von 6 Monaten durchzuführen. Eine mindestens 3-monatige duale Plättchenhemmung wurde in 12 Fällen (26,7%) empfohlen. Keine genauen Zeitangaben bezüglich der empfohlenen medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung nach Stent-Angioplastie fanden sich in 4 Fällen (8,9%). In einem Fall war das postinterventionelle Prozedere bezüglich der Verabreichungsdauer von ASS und Clopidogrel irrelevant, da der Patient nach Intervention verstarb. Bei 88,6% aller Interventionsfälle (39 von 44 Fällen) mit Empfehlung zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung wurde eine lebenslange Gabe von 100mg ASS pro Tag favorisiert. Die lebenslange Einnahme von 300mg ASS pro Tag wurde in einem Fall empfohlen. In einem Fall erfolgte die Empfehlung, nach Beendigung der dualen Plättchenhemmung langfristig eine Thrombozytenaggregationshemmung mit 150mg Clopidogrel pro Tag durchzuführen. Diese Empfehlung basierte darauf, dass es in diesem Fall, trotz Einnahme von 100mg ASS pro Tag und medikamentöser Compliance des Patienten, zu einer erneuten Infarktmanifestation gekommen war und in einer speziellen Laboruntersuchung ein vermindertes Ansprechen auf ASS diagnostiziert wurde. In 2 weiteren Fällen wurde im Anschluss an den Zeitraum mit dualer Plättchenhemmung die alleinige Einnahme von Clopidogrel in einer Dosis von 75mg pro Tag befürwortet. Auch hier erfolgte dieser Ratsschlag nach durchgeführter Diagnostik zur Thrombozytenaggregationshemmung. Eine langfristige orale Antikoagulation mit Falithrom® und einem INR-Zielbereich von 2-3 wurde in einem Fall mit Komorbidität eines intermittierenden Vorhofflimmerns empfohlen.

4.3.3 Neuroradiologische Empfehlungen zur Kontrolldiagnostik nach Intervention

Je nach Verlauf der Interventionen und den dabei aufgetretenen Schwierigkeiten wurden individuell Empfehlungen zur Kontrolldiagnostik ausgesprochen. Nur in 3 Interventionsfällen wurde im Bericht zur Intervention keine explizite Empfehlung zu nachfolgenden bildgebenden Verfahren gegeben. In 6 Fällen (13,3%) erfolgte die Empfehlung zur Durchführung von non-invasiver bildgebender Diagnostik in Form von cCT, cMRT oder sonographischen Untersuchungen nach Intervention. Eine Kontroll-DSA innerhalb eines Zeitraumes von weniger als 3 Monaten postinterventionell wurde in 3 Fällen empfohlen. Eine Empfehlung zur Durchführung der Kontroll-DSA 3 Monate nach Intervention erfolgte bei 4 Fällen (8,9%). Mit 29 Fällen (64,4%) wurde in der Mehrzahl von neuroradiologischer Seite eine Kontroll-DSA nach 6 Monaten favorisiert.

4.3.4 Aufenthaltsdauer auf Intensivstation und stationäre Weiterbehandlung

Nach der Intervention erfolgte in allen Fällen eine routinemäßige Überwachung auf der neurologischen Intensivstation. Im Durchschnitt betrug die Aufenthaltsdauer auf ITS 5 Tage (Median 1 Tag, 0-29 Tage). Ein Patient verstarb innerhalb von 24h nach Intervention auf ITS und somit 2 Tage nach seiner stationären Aufnahme. In 29 Fällen (64,4%) erfolgte eine stationäre Weiterbehandlung am UKJ. Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer nach Verlegung von ITS in die weiterbehandelnde Abteilung bis zum Zeitpunkt der Entlassung bzw. Verlegung betrug 5 Tage (Median 5 Tage, 1-10 Tage). Die Weiterbehandlung erfolgte in 27 Fällen (93,1%) auf einer neurologischen Station sowie in je einem Fall auf einer neurochirurgischen Station und der Palliativstation des UKJ. In insgesamt 15 Interventionsfällen (33,3%) erfolgte eine direkte Verlegung der Patienten, ausgehend von der neurologischen Intensivstation, in andere Krankenhäuser oder eine stationäre Einrichtung zur neurologischen Rehabilitation. Durchschnittlich betrug die Liegedauer pro Fall nach stationärer Aufnahme am UKJ 10 Tage (Median 10 Tage, 2-30 Tage). Trat nach der Intervention kein neues Infarktereignis auf, lag die durchschnittliche Aufenthaltsdauer bei 9 Tagen (Median 8 Tage, 2-25 Tage). In Fällen mit Minor-Infarkt-Ereignis und damit einem entsprechenden mRS-Wert von 1 bzw. 2 lag die durchschnittliche stationäre Verweildauer bei 12 Tagen (Median 12 Tage, 8-19 Tage). Eine durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer von 16 Tagen (Median 17 Tage, 2-30 Tage) wiesen Fälle mit Major-Infarkt und mRS-Werten ≥ 3 auf.

Insgesamt zeigten Fälle mit einem periprozeduralen Infarktaufreten eine signifikant höhere stationäre Aufenthaltsdauer ($p=0,003$). In Fällen ohne periprozedurale Infarkte lag die stationäre Gesamtaufenthaltsdauer im Mittel bei 8,8 Tagen und bei Fällen mit Infarkt bei 14,4 Tagen. Jedoch zeigte sich zwischen Fällen mit Minor- bzw. Major-Infarkt nach Intervention kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der stationären Aufenthaltsdauer ($p=0,297$). Bei Fällen

mit Major-Infarkt-Ereignis lag der Mittelwert der Aufenthaltsdauer bei 16,1 Tagen und bei vorliegendem Minor-Infarkt-Ereignis bei 12,4 Tagen. Ebenso konnten keine signifikanten Unterschiede in der stationären Aufenthaltsdauer in Bezug auf die interventionell behandelten Gefäßlokalisationen, unterschieden nach anteriorem, vertebralem und basilarem Stromgebiet, gefunden werden ($p=0,918$).

4.3.5 Entlassungsmodus

In 22 Interventionsfällen (48,9%) konnten die Patienten nach der stationären Behandlung direkt nach Hause entlassen werden. Die Verlegung in eine stationäre Einrichtung zur anschließenden neurologischen Rehabilitation erfolgte in 15 Fällen (33,3%). Eine Rückverlegung in die stationäre Behandlung der zuweisenden Klinik erfolgte in 5 Fällen (11,1). Ein Patient wurde zurück in die betreuende stationäre Pflegeeinrichtung verlegt.

Insgesamt verstarben 2 Patienten nach Intervention am UKJ. Ein Patient mit der Aufnahmediagnose eines akuten Basilarisverschlusses verstarb nach Intervention noch während der intensivmedizinischen Behandlung; der andere Patient mit symptomatischer Basilarisstenose entwickelte ein Locked-in-Syndrom und verstarb 19 Tage nach Übernahme von der neurologischen Intensivstation auf der Palliativstation.

4.4 Postinterventionelles Outcome und Behandlungsergebnisse

4.4.1 Vergleich NIHSS und mRS vor und nach Intervention

Bei 44 von 45 Fällen (97,8%) war der NIHSS zum Entlassungszeitpunkt bestimmbar. Nur in einem Fall war die Bestimmung nicht möglich, da sich der Patient nach Intervention im Koma befand und kurze Zeit darauf verstarb. Der NIHSS-Wert zum Zeitpunkt der Entlassung war signifikant geringer als der NIHSS-Wert zum Symptomzeitpunkt ($p=0,0002$). Der NIHSS nach der Intervention zum Entlassungszeitpunkt lag im Durchschnitt bei 5 (Median 3, 0-24) und präinterventionell zum Symptomzeitpunkt im Durchschnitt bei 6 (Median 6, 0-25).

Wählt man als Kriterium für ein gutes klinisches Outcome einen NIHSS-Wert <2 , so war dieses Kriterium nur bei 13 von 44 Interventionsfällen (29,6%) erfüllt. Mit einem Anteil von 70,5% aller Interventionsfälle (31 von 44 Fällen) zeigte sich in der überwiegenden Anzahl der Fälle ein schlechtes klinisches Outcome, welches definiert wurde als Vorliegen eines NIHSS-Wertes von ≥ 2 . In Tabelle 20 werden die innerhalb der Untersuchungsgruppe ermittelten prä- und postinterventionellen NIHSS-Werte entsprechend ihrer Höhe verschiedenen Gruppen zugewiesen, um einen Überblick über den Schweregrad der zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegenden Schädigung zu erhalten.

Tabelle 20: Vergleich NIHSS zum Symptomzeitpunkt und Entlassungszeitpunkt.

	Bei Aufnahme (n=45)	Bei Entlassung (n=44)
No Stroke Symptoms (NIHSS 0)	1 (2,2%)	11 (25%)
Minor Stroke (NIHSS 1-4)	13 (28,9%)	17 (38,6%)
Moderate Stroke (NIHSS 5-15)	27 (60%)	13 (29,6%)
Moderate to Severe Stroke (NIHSS 16-20)	3 (6,7%)	1 (2,3%)
Severe Stroke (NIHSS 21-42)	1 (2,2%)	2 (4,6%)
Durchschnitt	6,4	4,7
Median	6	3
Minimum	0	0
Maximum	24	25

Der mRS-Wert zum Entlassungszeitpunkt lag bei allen Interventionsfällen durchschnittlich bei 1,9 (Median 2, 0-6), was klinisch einem mittelschweren neurologischen Defizit entspricht. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme des mRS-Wertes bei Entlassung im Vergleich zum Symptomzeitpunkt ($p=0,0005$). Vor der Intervention wurde zum Symptomzeitpunkt ein durchschnittlicher mRS-Wert von 2,6 ermittelt (Median 2).

In 42 Interventionsfällen (93,3%) konnte ein mRS zum Nachuntersuchungszeitpunkt ermittelt werden. Der mRS-Wert zum Nachuntersuchungszeitpunkt lag bei allen Interventionsfällen durchschnittlich bei 2 (Median 2, 0-6), was klinisch einem mittelschweren neurologischen Defizit entspricht. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen mRS-Werten zum Entlassungszeitpunkt und mRS-Werten zum Nachuntersuchungszeitpunkt ($p=0,727$). Ein Vergleich der präinterventionellen mRS-Werte zum Symptomzeitpunkt im Vergleich mit den mRS-Werten zum Nachuntersuchungszeitpunkt zeigte jedoch eine signifikante Abnahme der Score-Werte nach Intervention ($p=0,013$). Eine Übersicht zu den ermittelten mRS-Werten im Verlauf wird in Tabelle 21 gegeben.

Tabelle 21: Vergleich mRS-Werte bei Aufnahme, zur Entlassung sowie zum Nachuntersuchungszeitpunkt.

Gruppenbezeichnung	mRS Aufnahme (n=45)	mRS Entlassung (n=45)	mRS Nachuntersuchung (n=42)
Gutes klinisches Ergebnis (mRS 0 und 1)	8 (17,8%)	18 (40%)	20 (47,6%)
Mittelschweres neurologisches Defizit (mRS 2 und 3)	27 (60%)	19 (42%)	12 (28,6%)
Mäßig schwere bis schwere Behinderung (mRS 4 und 5)	10 (22,2%)	6 (13,3%)	8 (19,1%)
Verstorben (mRS 6)	0	2 (4,4%)	2 (4,8%)
mRS Durchschnitt	2,3	1,9	2,0
mRS Median	2	2	2
mRS Minimum	0	0	0
mRS Maximum	5	6	6

4.4.2 Analyse möglicher Einflussfaktoren auf das Outcome der Patienten

Der Einfluss des Patientenalters auf das Outcome

Das Alter der Patienten zum Interventionszeitpunkt zeigte eine Korrelation zur Höhe des NIHSS-Wertes zum Entlassungszeitpunkt ($R=0,301$, $p=0,047$). So zeigte sich bei älteren Patienten eine Tendenz zu höheren NIHSS-Werten zum Entlassungszeitpunkt. Auch für den mRS-Wert bei Entlassung konnte eine Korrelation zum Alter bei Intervention nachgewiesen werden ($R=0,320$, $p=0,032$). So bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen höherem Alter und höheren mRS-Werten bei Entlassung. In Bezug auf den mRS-Wert zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung konnte keine Korrelation mit dem Patientenalter nachgewiesen werden ($R=0,225$, $p=0,152$). In einer Subgruppenanalyse bezüglich der Outcome-Werte von NIHSS zum Entlassungszeitpunkt ($p=0,73$) sowie von mRS zum Entlassungs- ($p=0,543$) und Nachuntersuchungszeitpunkt ($p=0,901$) bei Fällen mit einem Patientenalter von weniger als 65 Jahren ($n=30$) und einem Alter ≥ 65 Jahren ($n=15$) zum Zeitpunkt der Intervention ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Das Geschlecht als Einflussfaktor auf das Outcome

Bezüglich des NIHSS-Wertes zum Entlassungszeitpunkt zeigten sich zwischen Frauen (Mittelwert 5 und Median 3) und Männern (Mittelwert 4,6 und Median 4,6) keine signifikanten Unterschiede ($p=0,609$). Ebenfalls wurden keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in Bezug auf den mRS-Wert bei Entlassung gefunden ($p=0,464$). Bei Frauen lag der mRS zum Entlassungszeitpunkt sowohl im Mittel als auch im Median bei 2; Männer wiesen einen Mittelwert von 1,7 und einen Median von 2 auf. Auch in der Betrachtung des mRS zum Nachuntersuchungszeitpunkt war kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern zu detektieren ($p=0,482$), wobei bei den Frauen ein Mittelwert von 1,6 und ein Median von 2 sowie bei den Männern ein Mittelwert von 2 und ein Median von 1,5 ermittelt wurden.

Das Risikoprofil der Patienten (erfasst im ESRS) als Einflussfaktor auf das Outcome

Zwischen den ESRS- und NIHSS-Werten zum Entlassungszeitpunkt fand sich keine Korrelation ($R=0,051$, $p=0,743$). Ebenso konnte zwischen ESRS- und mRS-Werten zum Entlassungszeitpunkt kein Zusammenhang festgestellt werden ($R=0,016$, $p=0,919$). Zwischen ESRS- und mRS-Werten zum Nachuntersuchungszeitpunkt konnte eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden ($R=0,384$, $p=0,012$). Hieraus kann abgeleitet werden, dass, im Hinblick auf die Outcome-Parameter, nur der mRS-Wert zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung durch das Risikoprofil der Patienten signifikant beeinflusst wurde. Hier ging eine höhere Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren, welche sich in einem höheren ESRS-Wert

widerspiegelt, auch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines postinterventionell ungünstigen klinischen Outcomes, d.h. hohen mRS-Werten, einher.

Der Einfluss der anatomischen Lokalisation der Gefäßpathologien auf das Outcome

In Bezug auf den NIHSS-Wert bei Entlassung zeigte sich ein Trend, jedoch keine Signifikanz, dahingehend, dass Fälle mit Interventionen im hinteren Stromgebiet, d.h. Interventionen der Vertebralgefäße und der A. basilaris zusammen betrachtet, höhere NIHSS-Werte aufwiesen als Fälle mit behandelten Gefäßen im anterioren Stromgebiet ($p=0,057$). Bei Fällen mit interventionell behandelten Gefäßstenosen im anterioren Stromgebiet lag der NIHSS-Wert zum Entlassungszeitpunkt im Mittel bei 2,8 und im Median bei 2. Fälle mit Gefäßpathologien im posterioren Stromgebiet zeigten einen Mittelwert von 7,6 und einen Median von 5 im NIHSS zum Entlassungszeitpunkt. In der Untersuchung des mRS-Wertes zum Entlassungszeitpunkt zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Interventionen mit Wingspan™ Stent-Einsatz im vorderen und hinteren Stromgebiet ($p=0,033$). So wiesen Fälle mit Interventionen im posterioren Stromgebiet signifikant höhere mRS-Werte zum Entlassungszeitpunkt auf. Der Mittelwert lag hierbei bei 2,5 und der Median bei 2. Im anterioren Stromgebiet waren die mRS-Werte zum Entlassungszeitpunkt mit einem Mittelwert von 1,3 und einem Median von 1 deutlich niedriger. Hinsichtlich des mRS-Wertes zum Nachuntersuchungszeitpunkt ergab sich ein Trend zwischen den beiden Stromgebieten dahingehend, dass mRS-Werte im hinteren Stromgebiet mit einem Mittelwert von 2,4 (Median 2) höher lagen als im anterioren Stromgebiet mit einem Mittelwert von 1,6 (Median 1) ($p=0,073$).

Der Einfluss der Interventionsdiagnose im Sinne des Vorliegens eines akuten Gefäßverschlusses (= Symptomatik trat innerhalb von 24h vor stationärer Aufnahme auf) bzw. einer subakuten Gefäßstenose (= Symptomatik trat vor mehr als 24h vor stationärer Aufnahme auf) auf das Outcome

Insgesamt zeigte sich keine signifikante Beeinflussung der gewählten Outcome-Parameter durch das Vorliegen eines akuten bzw. subakuten Gefäßevents. In Tabelle 22 wird ein Überblick zum Einfluss der Faktoren akuter Gefäßverschluss oder subakute Gefäßstenose auf verschiedene Outcome-Parameter gegeben.

Tabelle 22: Analyse des Einflusses eines akuten oder subakuten Gefäßevents auf das postinterventionelle Outcome.

Score	Akute Gefäßverschlüsse (n=17)	Subakute Gefäß- stenosen (n=28)	p-Wert
NIHSS zum Entlassungszeitpunkt, Mittelwert / Median	5,4 / 3	4,2 / 2,5	0,714
mRS zum Entlassungszeitpunkt, Mittelwert / Median	1,9 / 2	1,7 / 2	0,856
mRS zum Nachuntersuchungs- zeitpunkt, Mittelwert / Median	1,9 / 2	1,9 / 1,5	0,865
Periprozedurales Infarktvorkommen (n=15)	7 Infarkte (46,7%)	8 Infarkte (53,3%)	0,396 R=0,13

Der Einfluss des Interventionszeitpunktes in Relation zur Symptomatik auf das Outcome

Der Einfluss des Interventionszeitpunktes innerhalb von 30 Tagen bzw. nach mehr als 30 Tagen nach Akutsymptomatik auf verschiedene Outcome-Parameter wird in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Einfluss des Interventionszeitpunktes (innerhalb von 30 Tagen bzw. mehr als 30 Tage nach Symptombeginn) auf das postinterventionelle Outcome.

Score	Intervention < 30 d (n=35)	Intervention ≥ 30 d (n=10)	p-Wert
NIHSS zum Entlassungszeitpunkt, Mittelwert / Median	5,0 / 3,0	3,8 / 2,5	0,487
mRS zum Entlassungszeitpunkt, Mittelwert / Median	1,9 / 2,0	1,4 / 1,0	0,221
mRS zum Nachuntersuchungszeitpunkt, Mittelwert / Median	2,0 / 2,0	1,7 / 1,0	0,527
Periprozedurales Infarktvorkommen (n=15)	11 Infarkte (73,3%)	4 Infarkte (26,7%)	0,612 R=0,076

Kein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen den Werten von NIHSS ($p=0,351$, $R=-0,148$), mRS ($p=0,164$, $R=-0,216$) zum Entlassungszeitpunkt und mRS ($p=0,13$, $R=-0,243$) am Nachuntersuchungszeitpunkt sowie der Zeitdauer zwischen Symptomatik und Intervention (in Tagen) gezeigt werden.

Der Einfluss eines peri- und postinterventionellen Infarktereignisses auf das Outcome

Fälle mit periprozeduralen Infarkten innerhalb der stationären Aufenthaltsdauer nach Intervention wiesen signifikant höhere Werte in der mRS zum Nachuntersuchungszeitpunkt auf als Fälle ohne periprozeduralen Infarktnachweis ($p=0,019$). Der mRS-Wert zum Nachuntersuchungszeitpunkt bei Fällen mit Infarktvorkommen lag im Mittel bei 2,9 (Median 3). Die Fälle

ohne postinterventionelles Infarktaufreten zeigten zum Nachuntersuchungszeitpunkt einen mittleren mRS-Wert von 1,6 (Median 1).

4.4.3 Nachbeobachtungszeitraum und Nachuntersuchungsmethoden zur Detektion neuer Gefäßpathologien, neuer Infarktareale und Rezidivstenosen

In 42 von 45 Interventionsfällen (93,3%) wurde eine Nachuntersuchung nach erfolgter Intervention dokumentiert. In 3 Fällen lagen keine Untersuchungsbefunde vor bzw. erfolgte keine Nachuntersuchung. Durchschnittlich lagen zwischen Intervention und der aktuellsten erfolgten Nachuntersuchung 506 Tage (durchschnittlicher Nachbeobachtungszeitraum rund 1,4 Jahre, Median 246 Tage, 0-1720 Tage). In 26 Interventionsfällen (61,9% aller Fälle mit erfolgter Nachuntersuchung) stammten die aktuellsten Nachuntersuchungsbefunde aus sonographischen Untersuchungen der intrakraniellen Gefäße. Befunde aus Kontrollangiographien machten mit 10 Fällen rund 23,8% der aktuellsten Nachuntersuchungen aus. In einem Fall lag ein cMRT als aktuellste postinterventionelle Bildgebung vor. Das bildgebende Verfahren der Computertomographie wurde in 5 Fällen (11,9%) als zuletzt durchgeführte Nachuntersuchungsmethode dokumentiert. Innerhalb der Nachuntersuchungsdiagnostik zeigten sich in 15 Fällen pathologische Auffälligkeiten in Form von Rezidivstenosen einliegender Stents, neuen Gefäßstenosen oder neuen Infarkten (35,7%). In 27 Fällen (64,3%) war keine neue bzw. erneute Pathologie diagnostizierbar. In 14 Fällen (93,3% aller Fälle mit pathologischen Nachuntersuchungsbefunden) stand die detektierte Pathologie in Zusammenhang mit dem mittels Stent-Angioplastie behandelten Gefäß. In 12 Fällen (28,6% aller Fälle mit erfolgter Nachuntersuchung) wurden insgesamt 15 neue pathologische Gefäßabschnitte mit Hinweis auf Stenosen entdeckt. Davon lag in 10 Fällen ein neu nachgewiesener pathologisch verengter Gefäßabschnitt vor und in je einem Fall 2 bzw. 3 Gefäßabschnitte mit neuen Stenosen. Drei der in der Nachuntersuchung als auffällig beschriebenen Gefäßabschnitte lagen proximal des mit Wingspan™ Stent versorgten Gefäßes. Eine neue Stenose lag im distalen Verlauf des mit Stent-Angioplastie behandelten Gefäßes und 11 der neu entdeckten Gefäßverengungen lagen in anderen Bereichen des zerebralen Gefäßsystems, ohne direkt vor oder hinter dem gestenteten Gefäß zu liegen. Zwölf der neuen Gefäßstenosen lagen im anterioren Stromgebiet (80% aller neu detektieren Gefäßpathologien) und 3 im posterioren Stromgebiet (20%). Mit 4 auffälligen Abschnitten war die linksseitige ACM am häufigsten betroffen, gefolgt von der rechtsseitigen ACM mit 3 und der linksseitigen ACI mit 2 eingeengten Abschnitten. Mit je einem Abschnitt waren im vorderen Stromkreis die ACA rechts, die ACI rechts, der Übergang von ACC zur ACI rechts sowie im hinteren Stromkreis die ACP links und die AV beidseits von neuen Gefäßverengungen betroffen.

4.4.4 Detektierte In-Stent Restenosen bei Einsatz des Wingspan™ Stents

Am UKJ wurden als Kontrolluntersuchungsmethoden sowohl sonographische Verfahren als auch die DSA eingesetzt. Mit Hilfe dieser diagnostischen Verfahren sollte das Auftreten von In-Stent Restenosen erfasst werden, welche im englischsprachigen Raum die Bezeichnung „in-stent restenosis“ (ISR) tragen. Um eine sichere Diagnose einer In-Stent Stenose stellen zu können, mussten Bilder aus der erneut durchgeführten diagnostischen DSA vorliegen, da die intraluminalen Stenosegrade innerhalb des einliegenden Stents bestimmt werden sollten. In 36 von 45 Interventionsfällen (80%) wurde diesbezüglich explizit eine postinterventionelle Kontrollangiographie als Nachuntersuchungsmethode empfohlen. Die Durchführung einer Kontrollangiographie erfolgte jedoch nur in 23 Fällen aller empfohlenen Kontrollangiographien (63,9%) innerhalb des beobachteten Zeitraumes. 2 Patienten verstarben, sodass die Kontrollangiographie irrelevant wurde, und in einem weiteren Fall war dokumentiert, dass der Patient die Durchführung der Untersuchung ablehnte. In 10 Fällen (27,8%) war die empfohlene Kontroll-DSA nach der interventionellen Stentsetzung bis zum gewählten Endpunkt der Recherche noch nicht erfolgt. In insgesamt 24 Interventionsfällen (53,3%) konnte keine Auswertung bezüglich des Auftretens von Rezidivstenosen erfolgen, da entweder keine Kontrollangiographie durchgeführt wurde bzw. die Ausmessung der DSA-Bilder nicht möglich war. In den 23 Fällen mit durchgeführter Kontroll-DSA lagen im Durchschnitt 179 Tage zwischen Intervention und Kontrollangiographie (Median 181 Tage, 29-583 Tage). Insgesamt konnten bei 21 der 23 Kontrollangiographien (91,3%) Messwerte zur Evaluation einer Rezidivstenose innerhalb des einliegenden Wingspan™ Stents erhoben werden. Rezidivstenosen im Bereich des gesetzten Stents sind definiert als Zunahme des Stenosegrades auf $\geq 50\%$ innerhalb des Lumens des gesetzten Stents. Die Messung erfolgte nach dem bereits in Abschnitt 3.4 bereits erwähnten Schema von Samuels anhand der DSA-Bilder bei erfolgter Kontrollangiographie (Samuels et al. 2000). Erneute Einengungen im Bereich des gesetzten Wingspan™ Stents fanden sich bei 10 der 21 per DSA nachuntersuchten Patienten (47,6%) mit vorliegenden Messwerten. In 11 Fällen (52,4%) lag der Stenosegrad unter 50%, sodass die Diagnose Rezidivstenose nicht gestellt wurde. Im Durchschnitt betrug der Stenosegrad bei erfolgter Kontroll-DSA 45,2% (Median 46%, 5-91%).

Mittels einer Kaplan-Meier-Kurve, welche in Abbildung 11 dargestellt ist, wurde die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer In-Stent Restenose für verschiedene Zeiträume bestimmt. Für einen Zeitraum von 30 Tagen nach Intervention ergab sich eine Rezidivstenoserate von 4,8%. Für eine Zeit von 3 Monaten nach Intervention ergab sich eine Rate von 14,6% und nach 6 Monaten von 37,4%. Nach einem Jahr und 1,5 Jahren nach Intervention ergab sich

eine Wahrscheinlichkeit von 79,1% für das Auftreten einer In-Stent Restenose und nach 2 Jahren lag die Wahrscheinlichkeit bei 100%.

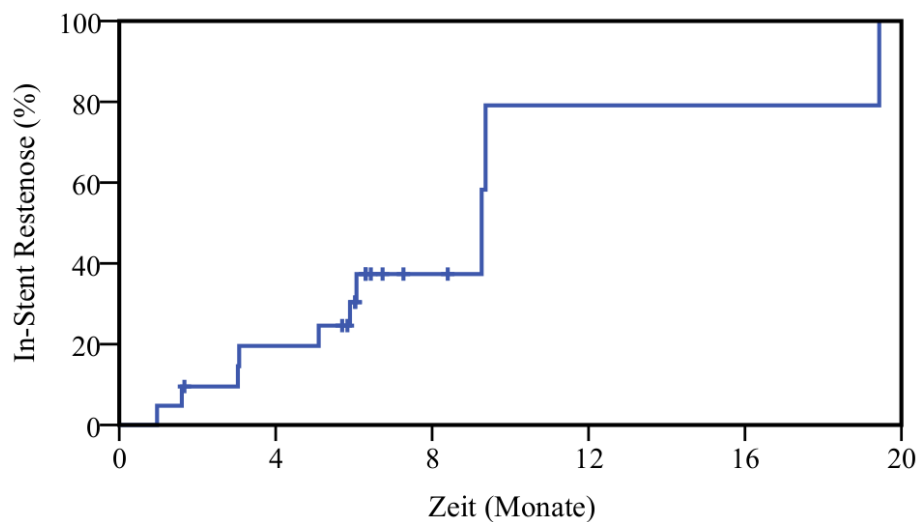


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für das Auftreten einer In-Stent Restenose.

Bei 6 der 10 Fälle mit Rezidivstenosen befand sich die In-Stent Restenose im vorderen und bei 4 Fällen im vertebro-basilären Stromgebiet. Im Mittel betrug der Zeitraum zwischen Intervention mit Stent-Applikation und Diagnose der ISR 191 Tage (Median 165 Tage, 29-583 Tage).

Zur Behandlung der neu aufgetretenen In-Stent Restenosen wurde in 3 der 10 Fälle die Indikation für eine erneute Stent-Angioplastie zur Behandlung des verengten Stentlumens gestellt. In einem Fall wurde ein drug-eluting Stent, Xience® mit einer Everolimus-Beschichtung, als zusätzlicher Stent innerhalb des verengten Wingspan™ Stents eingebracht. In diesem Fall wurde die Empfehlung einer sekundärprophylaktischen Einnahme von 100mg ASS und 75mg Clopidogrel für ein Jahr nach Intervention ausgesprochen. In den übrigen 2 Fällen mit erneuter Stent-Angioplastie als Rezidivstenosebehandlung kamen ein Enterprise™ und ein Wingspan™ Stent zum Einsatz. Der letztgenannte Fall wurde als separate Intervention in die Gesamtauswertung mit einbezogen. In insgesamt 4 Fällen erfolgte die Empfehlung zur regelmäßigen sonographischen Nachkontrolle und bei Befundprogredienz die Empfehlung einer erneuten neuroradiologischen Vorstellung, um eine Interventionsindikation nach Vorstellung in der interdisziplinären Gefäßkonferenz des UKJ zu prüfen. In 4 Fällen mit In-Stent Restenose erfolgte eine Nachdilatation der Stenose innerhalb des eingeengten Gefäßabschnittes mittels Ballon-Angioplastie. Eine erneute Ballon-Angioplastie wurde auch bei dem Patienten notwendig, der bereits nach der ersten Intervention mit Wingspan™ Einsatz eine erneute In-Stent-PTAS erhielt. Dieser Patient entwickelte trotz interventioneller Therapie eine symptomatische, erneut behandlungsbedürftige intraluminalen Einengung im Bereich der einliegenden Stents. Weiterhin zeigte sich bei dem Patienten im weiteren Beobachtungszeitraum eine

akute Stentthrombose der linksseitigen ACI unter Einnahme der sekundärprophylaktischen, die Thrombozytenaggregation hemmenden Medikation. Trotz systemischer Lyse und lokaler Rekanalisationsversuche mit Thrombektomie und Ballondilatation entwickelte sich ein manifester Hirninfarkt, der letztlich zum Hirntod des Patienten führte. Bei insgesamt 50% aller Fälle mit In-Stent Restenose waren erneute Symptomereignisse in Form von TIAs dokumentiert und führten somit zur erneuten klinischen Vorstellung sowie bildgebenden Abklärung der Symptome. Die Patienten in den übrigen 5 Fällen waren asymptomatisch und es lagen allein diagnostische Hinweise auf eine intraluminale Einengung des Stents vor.

4.4.5 Einflussfaktoren auf das Auftreten von In-Stent Restenosen

Der Einfluss des Zeitpunktes der Kontrollangiographie auf den Stenosegrad bei ISR

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Zeitpunkt der erfolgten Kontrollangiographie, d.h., ob eine Kontrollangiographie früher oder später nach Intervention erfolgt war, und dem diagnostizierten Stenosegrad ($R=0,031$, $p=0,895$).

Der Einfluss der Gefäßlokalisation auf das Auftreten einer ISR mit einem Stenosegrad von $\geq 50\%$

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen anatomischen Lokalisationen der Stents und den aufgetretenen In-Stent Stenosen konnte nicht belegt werden ($R=-0,022$, $p=0,926$). In Tabelle 24 wird eine Übersicht zu diesen Ergebnissen dargestellt.

Tabelle 24: Vorkommen von In-Stent Restenosen bezogen auf die anatomische Lokalisation.

	In-Stent Restenose (n=10)	Keine In-Stent Restenose (n=11)	Korrelation zwischen Lokalisation und In-Stent Restenose
Anteriores Stromgebiet (n=13)	6	7	$R = -0,022$ $p = 0,926$
Vertebralgefäße (n=3)	2	1	
Basilaris (n=5)	2	3	
Vertebro-basiläres Stromgebiet = Posteriore Stromgebiet (n=8)	4	4	$R = 0,037$ $p = 0,872$

Der Einfluss des kardiovaskulären Risikoprofils der Patienten auf das Auftreten von In-Stent Restenosen

Mit Hilfe des ESRS-Wertes wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen hohen Score-Werten als Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und dem Auftreten von In-Stent Restenosen besteht. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,795$). In

Fällen mit Rezidivstenosenachweis lag der ESRS im Mittel bei 3,8 und im Median bei 3 und bei Fällen ohne nachgewiesene Rezidivstenose im Mittel bei 3,4 und im Median bei 3.

Der Einfluss des Alters der Patienten zum Interventionszeitpunkt auf das Auftreten von In-Stent Restenosen

Hinsichtlich des Alters der Patienten und dem Vorkommen von In-Stent Restenosen konnte keine signifikante Korrelation abgebildet werden ($p=0,162$). Bei Patienten mit nachgewiesenen Rezidivstenosen lag das Alter zum Interventionszeitpunkt im Mittel mit 61,5 Jahren und im Median mit 60,8 Jahren zwar höher als bei Patienten ohne nachweisbare Rezidivstenose, mit einem mittleren Alter von 58 Jahren und einem medianen Alter von 56,3 Jahren, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant.

Der Einfluss des BMI der Patienten zum Interventionszeitpunkt auf das Auftreten von In-Stent Restenosen

Hinsichtlich des zum Interventionszeitpunkt berechneten BMI ließ sich ein Trend dahingehend feststellen, dass in Fällen mit Nachweis einer In-Stent Restenose ein niedrigerer BMI vorlag als in Fällen ohne Rezidivstenose ($p=0,079$). Bei Fällen mit in der Kontrollangiographie nachgewiesener Rezidivstenose lag der BMI im Mittel bei $26,7 \text{ kg/m}^2$ und im Median bei $27,5 \text{ kg/m}^2$. In Fällen ohne Rezidivstenosenachweis hingegen lag der Mittelwert des BMI bei $30,2 \text{ kg/m}^2$ und der Median bei $29,9 \text{ kg/m}^2$.

4.4.6 Schlaganfallrisiko und Nachuntersuchungen zur Apoplexdetektion

Das Risiko, innerhalb eines Jahres nach Intervention einen neuen Schlaganfall zu erleiden, lag bei 19,1%. Insgesamt erfolgten 18 Nachuntersuchungen mit bildgebender Diagnostik in einem Mindestintervall von 365 Tagen, die eine Detektion eines neuen Schlaganfallareals unterstützten. In 93,3% aller Interventionsfälle waren dokumentierte Nachuntersuchungen verfügbar. In 3 Fällen waren keine Nachuntersuchungsergebnisse dokumentiert. In einem der 3 Fälle lag dies darin begründet, dass der Patient nach der Intervention verstarb. Der durchschnittliche dokumentierte Zeitraum zwischen Intervention und Nachuntersuchung lag bei 506 Tagen (durchschnittlich 1,4 Jahre, Median 245 Tage, 0-1.720 Tage). In 18 Fällen lagen Nachuntersuchungsdaten für den Zeitraum eines Jahres vor. In 6 Fällen traten erneute Schlaganfälle nach Intervention auf, welche unabhängig von den periprozeduralen Infarkten, die noch innerhalb der stationären Behandlung auftraten, gezählt wurden. Hiervon lagen im Durchschnitt 297 Tage zwischen Intervention und den neu aufgetretenen Infarkten (Median 208 Tage, 36-618 Tage). Nur in 4 Infarktfällen war ein Nachuntersuchungszeitraum von mindestens 365 Tagen abgedeckt. Es ergab sich eine Wahrscheinlichkeit von 2,8% innerhalb der Patientengruppe, 3 Monate nach Intervention einen erneuten Infarkt zu entwickeln. Für den

postinterventionellen Zeitraum eines Jahres stieg die Schlaganfallwahrscheinlichkeit auf 14% und bei Betrachtung eines 2-Jahres-Zeitraumes auf 26,2%. In der folgenden Abbildung 12 wird die Wahrscheinlichkeit eines neuen Schlaganfallereignisses veranschaulicht.

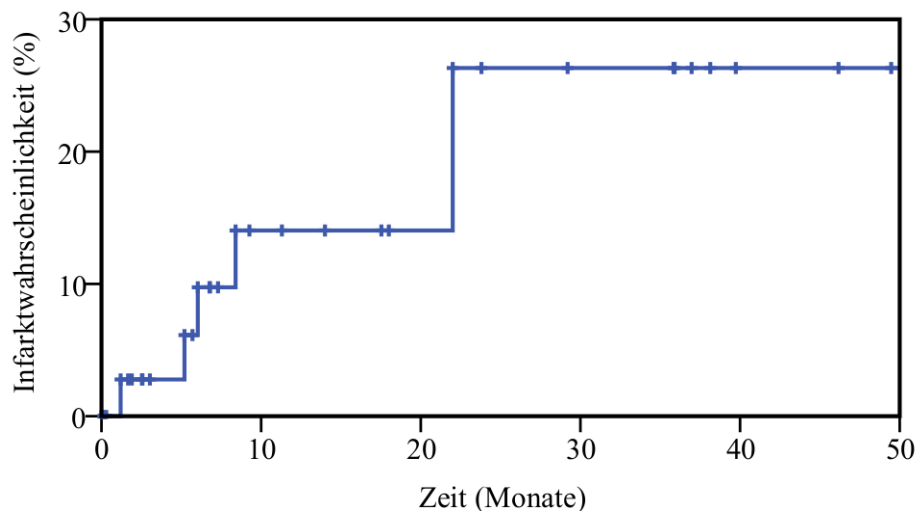


Abbildung 12: Wahrscheinlichkeit des Auftretens neuer Schlaganfälle nach Entlassung aus der stationären Behandlung.

In der gesamten Betrachtung aller nach einer neuroradiologischen Intervention mit Wingspan™ Stent-Einbringung aufgetretenen Infarktereignisse, d.h. bei Berücksichtigung sowohl der periprozeduralen Infarktfälle als auch von Infarkten nach stationärer Entlassung, ergab sich eine Wahrscheinlichkeit von 38,9% für das Auftreten eines Infarktes innerhalb von 3 Monaten nach Intervention. In einem 1-Jahres-Zeitraum nach Intervention wurde eine Wahrscheinlichkeit für erneutes Infarktauftreten von 49,1% bestimmt und für einen 2-Jahres-Zeitraum lag die erneute Infarkt-Wahrscheinlichkeit bei 57,6%.

Zwischen der Höhe der in der Kontrollangiographie bestimmten Stenosegrade innerhalb der einliegenden Stents und dem Auftreten von neuen Infarkten in dem Zeitraum nach der Entlassung aus der stationären Behandlung nach dem Wingspan™ Eingriff ergab sich kein signifikanter Zusammenhang ($R=0,117$, $p=0,614$).

Im Hinblick auf die Höhe des BMI zum Interventionszeitpunkt zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Fällen mit neuem poststationärem Infarktereignis und Fällen ohne Infarktauftreten ($p=0,56$). Bei Fällen mit Infarktauftreten lag der BMI sowohl im Mittel als auch im Median bei $28,8 \text{ kg/m}^2$ und bei Fällen ohne Infarkt im Mittel bei $27,5 \text{ kg/m}^2$ und im Median bei $28,9 \text{ kg/m}^2$.

4.4.7 Überlebensanalyse und Analyse der Gesamtmortalität nach Intervention innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes

Das im Durchschnitt dokumentierte Überleben nach Intervention betrug 603 Tage (durchschnittlich 1,7 Jahre, Median 340 Tage, 0-1.837 Tage). Bei allen Interventionsfällen erfolgte

eine Dokumentation bezüglich des Datums, an dem sich die Patienten zum letzten Mal lebend innerhalb des UKJ zur Diagnostik bzw. Therapie befanden. Die Follow-up-Zeit errechnete sich aus dem Datum der Intervention bis zum letzten Untersuchungsdatum, an dem der Patient lebend am UKJ diagnostiziert oder behandelt wurde. Anhand dieser Daten wurde eine Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier durchgeführt, welche in Abbildung 13 dargestellt ist. Von 44 Patienten verstarben 4 innerhalb des Untersuchungszeitraumes. In dem 30-Tage-Zeitraum nach Intervention lag die Wahrscheinlichkeit des Todes Eintritts bei 4,8%. Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der ersten 3 Monate sowie innerhalb der ersten 2 Jahre nach Intervention zu versterben, lag bei 7,4%. Für 5 Jahre nach Intervention ergab sich eine Wahrscheinlichkeit von 14% zu versterben.

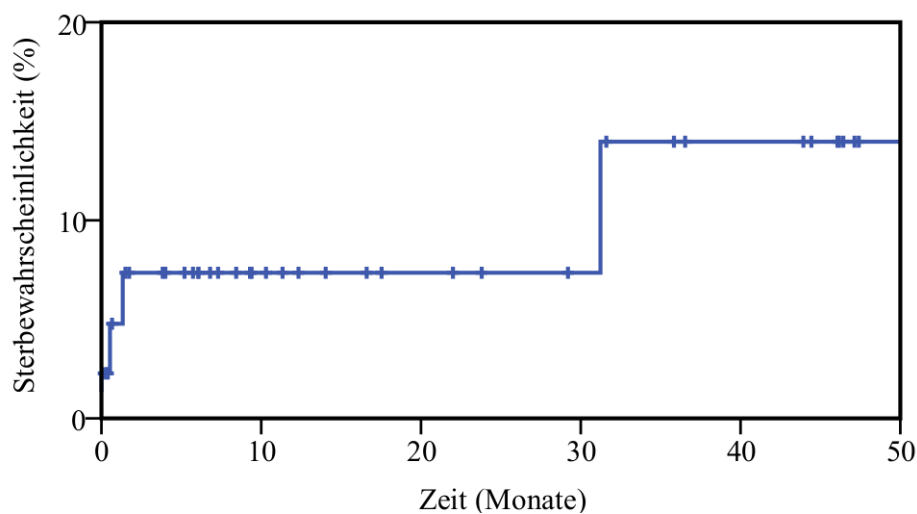


Abbildung 13: Überlebensanalyse nach Intervention mit Wingspan™ Stent-Applikation.

Bei insgesamt 4 Patienten ist das Sterbedatum nach Intervention bekannt. In 3 Fällen lag die Todesursache in einer zentralnervösen Erkrankung und in einem Fall war die Todesursache eine Lungenembolie bei tiefer Venenthrombose. In einem der 3 Fälle kam es postinterventionell zu einem Hirnstamm- und Kleinhirninfrakt, der letztendlich zum Tode führte. In einem anderen der 3 Fälle entwickelte ein Patient nach der Intervention ein malignes Hirnödeme nach Basilaristhrombose. Bei dem dritten Fall handelt es sich um einen Todesfall, der in Zusammenhang mit der mehrfach erfolgten intrakraniellen Stenttherapie stand. Dieser Patient entwickelte innerhalb der ACI links mit Mehrfachstenteinlage einen akuten Verschluss, der trotz systemischer und lokaler Thrombolyseversuche zu einem malignen Mediainfrakt führte. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Intervention bei diesen 4 Patienten betrug 293 Tage (Median 28 Tage, 0-1.114 Tage). In 2 Sterbefällen mit zerebraler Todesursache nach Intervention lag ein akuter Gefäßverschluss des vertebro-basilären und bei einem Fall ein Gefäßverschluss des anterioren Stromgebietes vor. Das durchschnittliche Alter der verstorbenen Patienten zum Interventionszeitpunkt betrug rund 67 Jahre (Median 68 Jahre, 57-74 Jahre).

5 Diskussion

5.1 Vergleich zwischen den aktuellen Anwendungsempfehlungen der FDA zum Wingspan™ Stent und der klinischen Praxis in Jena

Im März 2012 veröffentlichte die FDA eine Sicherheitsbewertung zur Anwendung des Wingspan™ Stent-Systems, in dem unter Berücksichtigung der Ergebnisse der SAMMPRIS Studie die Sicherheit und Effektivität dieses Devices neu eingeschätzt wurden (FDA 2012). In dieser Veröffentlichung legte die FDA die folgenden Nutzerempfehlungen dar: Das Wingspan™ Stent-System soll nur bei einem speziellen Patientenkontinuum mit intrakraniellen Gefäßstenosen und bestehendem Risiko eines Hirninfarktes, bedingt durch Minderperfusion der entsprechenden Areale, zur sekundärprophylaktischen Anwendung kommen, wenn eine medikamentöse Behandlung nicht ausreichend bzw. aufgrund von Kontraindikationen nicht einsetzbar ist. Der Einsatz des Stents soll beschränkt sein auf Patienten zwischen dem 22. und 80. Lebensjahr und das Vorliegen aller im Folgenden aufgeführten Kriterien. Der Stent kann angewendet werden, wenn trotz suffizienter medikamentöser Behandlung zwei oder mehr Schlaganfälle auftraten. Der letzte Schlaganfall soll mehr als 7 Tage vor der geplanten Stent-Angioplastie stattgefunden haben. Die intrakranielle Stenose soll einen Stenosegrad von 70-99% aufweisen und die zur Therapie mittels Stent-Angioplastie vorgesehene arteriosklerotische Gefäßverengung soll in Bezug zu dem letzten Schlaganfallereignis stehen. Auch sollen sich die Patienten gut vom letztmaligen Schlaganfall erholt haben und vor der Wingspan™ Stent-Applikation einen Rankin Score-Wert ≤ 3 aufweisen. Diese Indikationsbeschränkungen zum Einsatz des Wingspan™ Stents fanden auch Eingang in die Sicherheitsempfehlung der Herstellerfirma. So wird in der aktuellsten Version nicht empfohlen, den Stent zur Behandlung von Schlaganfällen einzusetzen, welche zwar durch intrakranielle Stenosen bedingt sind, jedoch weniger als 7 Tage zurückliegen. Ebenfalls wird nicht empfohlen, eine Wingspan™ Stent-Angioplastie bei alleiniger Symptomatik im Rahmen von TIAs anzuwenden (STRYKER 2012).

Zum Zeitpunkt des Beginns der monozentrischen Auswertungen lagen diese Nutzerempfehlungen noch nicht vor. Jedoch erscheint ein Vergleich zwischen dem neuen empfohlenen Nutzungsprofil und der klinischen Anwendungspraxis dieses Stents sinnvoll, um Argumente zu diskutieren, die für oder gegen eine derartige Anwendungsbeschränkung sprechen. Hinsichtlich der empfohlenen Altersspanne zur Anwendung des Stents entsprach die vorliegende Untersuchung den Anforderungen der FDA an das behandelte Patientenkontinuum, da nur Patienten zwischen 45 und 80 Jahren interventionell therapiert wurden. Hinsichtlich der medikamentösen sekundärprophylaktischen Therapieoptionen gibt es wesentliche Unterschiede zwischen

dem durch die FDA geforderten Vorgehen, welches sich an der in der SAMMPRIS Studie genannten medikamentös prophylaktischen Gabe von 325mg ASS und 75mg Clopidogrel pro Tag orientiert, und der klinischen Praxis im deutschsprachigen Raum. Üblicherweise erfolgt im deutschsprachigen Raum nach einem Apoplex eine sekundärprophylaktische lebenslange Gabe von ASS in einer Dosierung von 100mg pro Tag zur Thrombozytenaggregationshemmung, wenn keine weiteren Komorbiditäten vorliegen. Die in den USA aggressive medikamentöse Therapie in der oben genannten Kombination hat in Deutschland keine Zulassung zur Schlaganfallsekundärprophylaxe und müsste im Off-label-Use erfolgen. In der Jenaer Patientengruppe erhielten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme 45% der Patienten (18 von 44 Patienten) ASS in einer Dosierung von 100mg und mit 55% erhielt ein Großteil der Patienten keine thrombozyten-aggregationshemmenden Medikamente. Im Hinblick auf die Einnahme von Clopidogrel zeigte sich dieser Unterschied in dem medikamentösen Behandlungsregime noch deutlicher: Nur 7,3% (3 von 44 Patienten) erhielten zum Aufnahmezeitpunkt bereits Clopidogrel; 92,7% erhielten vor Intervention kein Clopidogrel. Diesbezüglich kann geschlussfolgert werden, dass die gezielte medikamentöse Sekundärprophylaxe mit einer täglichen Gabe von 100mg ASS mehr Beachtung im Therapiemanagement bei symptomatischen intrakraniellen Stenosen erhalten sollte und alle Behandler auf die Durchführungskonsistenz dieser Maßnahme bei fehlenden Kontraindikationen achten sollten. Auch besteht ein deutlicher Unterschied zur veröffentlichten Anwendungsempfehlung dahingehend, dass in 8 Fällen Stent-gestützte Angioplastien nach TIA durchgeführt wurden und in 2 Fällen auch hochgradige asymptotische intrakranielle Gefäßstenosen behandelt wurden. In 35 Fällen war ein Schlaganfallereignis vorausgegangen, jedoch war auch hier nicht in allen Fällen die Bedingung eines mindestens zweifachen vorausgegangenen Schlaganfallereignisses erfüllt, sodass diese adaptierte erweiterte Indikationsstellung im Hinblick auf mögliche Interventionskomplikationen kritisch diskutiert werden kann. Auch zeigte sich hinsichtlich der neuen Herstellerempfehlung, eine Intervention erst 7 Tage nach letztmaligem Schlaganfall durchzuführen, diese Maßgabe nur bei 53,5% der in Jena behandelten Patienten (23 von 43 Interventionsfällen mit Dokumentation des Symptomzeitpunktes) erfüllt. Bei 46,5% (20 von 43 Interventionsfällen mit Dokumentation des Symptomzeitpunktes) wurde die Intervention innerhalb einer Woche nach erster Symptomatik durchgeführt, wobei sich der dokumentierte Zeitpunkt der Erstsymptomatik nicht immer kausal auf ein manifestes Infarktgeschehen bezog, sondern auch transitorische ischämische Attacken als zur PTAS-Indikationsstellung qualifizierende Ereignisse gewertet wurden. Gerade in den Fällen mit sehr zeitnaher Intervention wurde die Indikation zur interventionellen Behandlung gestellt, da es sich um akut eingetretene Gefäßverschlüsse mit progredienter Symptomatik handelte, die sich unter systemischer Lyse nur

unzureichend zurückbildeten und eine lokale mechanische intrakranielle Gefäßwiedereröffnung notwendig machten, um die Überlebenschancen zu erhöhen und das Outcome der Patienten zu verbessern.

Auch hinsichtlich des präinterventionell vorliegenden Stenosegrades gibt es Unterschiede. Im Mittel lag der Stenosegrad vor Stent-Angioplastie bei 77,4%. Jedoch wurden bereits Stenosen mit einem Einengungsgrad von 50% behandelt, was eine Erweiterung der durch die FDA geforderten Anwendungsbeschränkung darstellt. In Bezug auf den durch die FDA geforderten Rankin Score-Wert von ≤ 3 zum Interventionszeitpunkt erfüllten 51,1% (23 von 45 Interventionen) der analysierten Interventionsfälle dieses Kriterium. Bei 48,9% der Fälle lag der mRS-Wert bei ≥ 3 . Dass mit diesem zuletzt genannten Kriterium des präinterventionellen mRS-Wertes tatsächlich ein erhöhtes periprozedurales Risiko verbunden sein kann, konnte in den vorliegenden Auswertungen bestätigt werden. So zeigte sich eine signifikante Korrelation sowohl zwischen der Höhe der NIHSS-Werte ($p=0,002$) als auch der mRS-Werte ($p=0,012$) vor Intervention zum Symptomzeitpunkt hinsichtlich des Auftretens von postinterventionellen Schlaganfallereignissen. Dieses Ergebnis unterstreicht die Forderung der FDA, da auch in der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden konnte, dass hohe NIHSS- und mRS-Werte zum Symptomzeitpunkt mit einem signifikant höheren periprozeduralen Apoplexrisiko verbunden sind. Dass sich in Jena ein im Vergleich mit anderen Studien erhöhtes Risiko von periprozeduralen und zu späteren Zeitpunkten auftretenden Schlaganfällen zeigte, kann als Indiz für die Notwendigkeit der Überprüfung der Einschlusskriterien für eine Behandlung mit WingspanTM angesehen werden, jedoch sind noch weitere Faktoren zu berücksichtigen. Für einen Zeitraum von 3 Monaten lag das postinterventionelle Schlaganfallrisiko bei 38,9%, für ein Jahr bei 49,1% und für 2 Jahre bei 57,6%. Die Wahrscheinlichkeit, ein Major-Stroke-Ereignis mit einem mRS-Wert ≥ 3 zu entwickeln, was einem mittelschweren neurologischen Defizit entspricht, lag innerhalb von 30 Tagen bei 20,4%. Jedoch muss hier Berücksichtigung finden, dass in die Untersuchung auch Fälle mit bereits präinterventionell ungünstigen Outcome-Prognosen einbezogen wurden. So sind in der Patientengruppe Fälle mit akuten Basilaristhrombosen vertreten, welche ohne Durchführung von Behandlungsmaßnahmen mit einer prognostischen Mortalität von mehr als 90% einhergegangen wären. Eine derartige akut interventionsbedürftige Krankheitsentität ist auch mit einem breiteren Risikospektrum von periprozedural auftretenden Komplikationen assoziiert als rein sekundärprophylaktische Stent-Angioplastien. Denn im Vorfeld sind meist eine systemische Lyse sowie weitere lokale Rekanalisationsversuche mit verschiedenen Devices zur Thrombektomie erforderlich, wobei diese Maßnahmen ein eigenes spezifisches Komplikationsrisiko mit sich bringen. So kann in diesen komplexen Fällen oftmals nur schwer zwischen den Auswirkungen der verschiedenen durch-

geführten Maßnahmen unterschieden werden, wodurch sich eine eingeschränkte Vergleichbarkeit zu Studien mit einer alleinigen Stent-Angioplastie als durchgeführte Therapiemaßnahme ergibt.

5.2 Modifiziertes Verfahren der Stent-Angioplastie mit dem Wingspan™ Stent in Jena – eine praktikable interventionelle Technik?

In der Neuroradiologie Jena wurde ein modifiziertes Verfahren der Stent-Angioplastie unter weitestgehendem Verzicht auf eine Ballonvordilatation des eingengten Gefäßlumens vor Stent-Applikation angewendet. Bei unzureichender Initialentfaltung des Stents erfolgte gegebenenfalls nach der Stent-Angioplastie eine Ballonnachdilatation. Nur bei 9,8% der Stent-Angioplastien in Jena wurde bei der Behandlung der intrakraniellen Gefäßstenosen der Einsatz einer Katheter-gestützten Vordilatation mit Ballon notwendig. Eine Ballonnachdilatation innerhalb des freigesetzten Stents wurde bei 66,7% aller Stent-Angioplastien durchgeführt. In 20,6% aller Nachdilatationen des Wingspan™ Stents traten technische Komplikationen auf, wobei zumeist das Einführen des Ballon-Katheters in den einliegenden Stent erschwert war. Insgesamt zeigte der selbst-expandierbare Wingspan™ Stent eine gute Expansionskraft. Dies lässt sich auch damit belegen, dass bei 13 Fällen sowohl auf die Vordilatation des Gefäßabschnittes als auch auf die Nachdilatation des freigesetzten Stents mittels Ballon-Katheter verzichtet werden konnte, da sich Residualstenosegrade von weniger als 50% zeigten. Somit war bei 25,5% aller eingesetzten Wingspan™ Stents eine alleinige Stent-Applikation ohne vorhergehende oder nachfolgende Ballondilatation zur Lumenerweiterung erfolgreich. Durch diese an die individuellen Gefäßverhältnisse angepasste interventionelle Methode konnte insgesamt eine signifikante durchschnittliche Reduktion des Stenosegrades um 52,2% im Vergleich zum Ausgangsbefund erzielt werden ($p < 0,0001$). Auch zeigte sich, dass signifikant niedrigere Residualstenosegrade beim Einsatz der Nachdilatation mittels Ballon-Katheter innerhalb des einliegenden Wingspan™ Stents gegenüber der alleinigen Stenosereduktion durch die Radialkraft des Stents erreicht werden konnten ($p = 0,002$). Insgesamt konnten 90,2% der Wingspan™ Stent-Interventionen technisch erfolgreich durchgeführt werden, d.h., der Stent konnte an der geplanten Stelle appliziert werden und es wurde ein Residualstenosegrad von weniger als 50% erzielt. In Betrachtung dieser dargestellten Ergebnisse ist es möglich, die Aussage zu treffen, dass es allein vom Aspekt der technischen Machbarkeit her betrachtet durchaus gerechtfertigt ist, die Stent-Angioplastie von intrakraniellen Stenosen mittels Wingspan™ Stent primär ohne vorhergehende Ballon-Angioplastie durchzuführen und bei unzureichender Gefäßerweiterung nach der Entfaltung des Stents eine gezielte Nachdilatation innerhalb des einliegenden Stents vorzunehmen.

Mit 15,6% der Interventionen zeigte sich in Jena eine höhere Komplikationsrate hinsichtlich technischer Schwierigkeiten als bspw. bei dem herkömmlichen Anwendungsprozedere der PTAS mit Wingspan™ Stents in einer asiatischen Untersuchung, die eine technische Komplikationsrate von 11,6% beschrieb (Yu et al. 2014). Auch muss erwähnt werden, dass es sich bei allen 7 Interventionen um technische Probleme im Rahmen der Nachdilatation handelte. So konnte der Stent in 2 Interventionsfällen aufgrund verschiedener Ursachen nicht in gleicher Sitzung mittels Ballon-Katheter nachdilatiert werden. Als weiterer kritischer Punkt in der Betrachtung der Methode der Nachdilatation des Stents muss festgehalten werden, dass sich bei 2 Fällen, in denen technische Komplikationen auftraten, der Stent beim Verschieben des Ballon-Katheters innerhalb des Gefäßes als beweglich erwies und sich ausgehend von seiner ursprünglichen Position leicht in den distalen Gefäßbereich verschob. Eine mögliche Ursache hierfür kann das „open-cell“-Design des Stents darstellen. Hierdurch kann die Passage des Ballon-Katheters durch den Stent erschwert sein, da die Katheterspitze in den Stent-Struts hängen bleiben kann. In 2 weiteren Fällen mit technischen Komplikationen zeigten sich die Stent-Struts im distalen Stentbereich nach durchgeführter Ballondilatation irregulär aufgespalten. Die Bedeutung und die Auswirkungen der in der abschließenden bildgebenden Darstellung sichtbaren irregulären Markerposition am proximalen Stentende sind bislang unklar. In der DSA konnte zumindest keine direkt daraus resultierende Gefäßpathologie detektiert werden. Es kann aber spekuliert werden, ob es sich bei diesen erkennbaren Stentdeformationen möglicherweise um einen Hinweis auf eine Materialbeschädigung des Stents und folglich um ein Zeichen einer funktionell bedeutsamen Stentbeschädigung handeln könnte.

In einer multizentrischen Untersuchung zur Anwendung des Wingspan™ Stents wurde als neurologische Komplikation, die im Rahmen des Interventionsprozederes auftreten kann, unter anderem das Auftreten von intrakraniellen Blutungen benannt. Diese entstanden in einem Fall infolge einer intraprozeduralen Gefäßperforation, welche durch die Sondierung mit dem Führungsdraht verursacht wurde. Bei dem anderen Patienten wurde die SAB durch eine Gefäßruptur infolge der PTA vor Stentfreisetzung verursacht und der dritte Blutungsfall ist im Zusammenhang mit einem Reperfusionssyndrom zu sehen. Das Gesamtrisiko, eine intrakranielle Blutung zu erleiden, betrug 3,9%. Eine weitere schwerwiegende Komplikation stellte ein periinterventionell aufgetretener Schlaganfall dar (Fiorella et al. 2007). Im Vergleich dazu zeigte sich in Jena nur nach einer Intervention postinterventionell ein mildes Hyperperfusionssyndrom mit alleiniger Kopfschmerzsymptomatik. Auch wurde nur nach einer von 45 Interventionen mit Stentsetzung eine SAB detektiert, wobei in diesem Fall die Indikation zur Intervention aufgrund einer akut progredienten Basilaristhrombose gestellt wurde und der Stent-Applikation andere invasive Thrombektomieverfahren vorausgingen. Somit ist es wahr-

scheinlich, dass die SAB nicht allein dem Stent-Device zuzuschreiben ist. Jedoch wurde in Jena die Komplikation einer Gefäßdissektion mehrfach beschrieben. So kam es in 4 Fällen (8,9%) zu intrakraniellen Gefäßdissektionen. Bei 91,1% dieser Fälle ist die Dissekatbildung ursächlich jedoch nicht der reinen Stentfreisetzung zuzuordnen. In 2 Fällen (40% aller Dissektionen) ergaben sich als weitere Komplikation durch die Dissekatbildung akute Gefäßverschlüsse. In einem dieser Fälle kam es im Rahmen der Ballonnachdilatation des Stents zu einer Überdehnung der A. basilaris mit folgender Dissektion des Gefäßes, wodurch die lateral zur Pons abgehenden Aa. perforantes verschlossen wurden. In dem anderen Fall kam es nach der Dissektion im V3-Segment der linken VA zusätzlich zu einer Thrombusbildung innerhalb des Stents, der über den Koaxialkatheter aspiriert werden konnte. Zu periinterventionellen akuten thrombusbedingten Gefäßverschlüssen kam es in 2 Interventionsfällen (4,4%). Auch trat bei 2 von 51 Wingspan™ Stent-Applikationen (3,9%) periinterventionell ein intrakranieller Vasospasmus auf.

Bei insgesamt 15 Fällen (46,9% aller postinterventionell durchgeführten Bildgebungen) fanden sich in Jena neue infarktverdächtige Auffälligkeiten in der Kontrollbildgebung nach Intervention. Bezüglich neu nachweisbarer Läsionen, die über eine postprozedurale cMRT-Bildgebung mit DWI detektiert wurden, wurde in der Multi-Center-Studie zum Wingspan™ Stent eine niedrigere Rate von 34% angegeben. Jedoch liegt die Rate an nachweisbaren neuen DWI-positiven Läsionen in Jena deutlich unter 70%. Diese Rate an postinterventionellen Diffusionsstörungen wurde beim Einsatz von intrakraniellen Ballon-expandierbaren PTAS-Systemen ermittelt (Tsumoto et al. 2005). In der vorliegenden Untersuchung konnte weiterhin belegt werden, dass das Risiko, ein periprozedurales Infarktereignis bei PTAS mit selbst-expandierbarem Stent zu entwickeln, in Abhängigkeit zur behandelten Gefäßlokalisation stand. Im vertebro-basilären Stromgebiet traten periprozedurale Infarkte signifikant häufiger auf als im anterioren ($R=0,48$; $p=0,001$). Insgesamt ergab sich eine im Vergleich zu anderen Zentren hohe Wahrscheinlichkeit, nach der Intervention zu versterben. Die Gesamtmortalitätswahrscheinlichkeit in Jena lag für einen Zeitraum von 30 Tagen nach Intervention bei 4,8% sowie nach 3 Monaten, 12 Monaten und 24 Monaten jeweils bei 7,4% und nach 5 Jahren bei 14%. In einer chinesischen Studie, in der 27 Patienten mit insgesamt 29 intrakraniellen Stenosen, welche zu 59% im posterioren Stromgebiet lagen, mit dem Gateway™-Wingspan™-System behandelt wurden, zeigten sich hingegen keinerlei Todesfälle in einem Zeitraum von 30 Tagen nach Intervention und die periprozedurale Infarktrate war mit 7,4% sehr niedrig. Komplikationen im Sinne von Gefäßperforationen traten bei 14,8% der Fälle auf (Zhao et al. 2009). Ebenfalls in einer asiatischen monozentrischen, jedoch prospektiven Untersuchung zu Anwendungssicherheit und Outcome nach PTAS mit Wingspan™ Stent gemäß

der Herstellerangaben zeigte sich bei 95 behandelten Patienten innerhalb des 30-Tages-Intervalls nach Intervention mit 4,2% eine geringere Rate an periprozeduralen schweren Schlaganfällen („major-stroke“, mRS ≥ 3) und Todesfällen als in Jena. Minimale Schlaganfälle ereigneten sich innerhalb von 30 Tagen nach Stent-Applikation nur bei 5,3% der Fälle, woraus sich eine gesamte periprozedurale Schlaganfallwahrscheinlichkeit von 9,5% innerhalb des 30-Tages-Intervalls ergibt. Auch wurde mit 93,7% ein höherer Prozentsatz an technisch erfolgreichen Interventionen angegeben. Für 75% der aufgetretenen intrakraniellen Blutungskomplikationen waren Gefäßperforationen durch den Guidewire® Führungsdraht bzw. Probleme nach der Ballon-Angioplastie ursächlich, wobei diese Schwierigkeiten bei längerer Anwendungsdauer an der Einrichtung im Sinne einer „Lernkurve durch die Behandler“ seltener wurden. Im Gegensatz zu Jena traten auch keine Schlaganfälle auf, die durch Verschlüsse von Perforatorgefäßen bedingt waren (Yu et al. 2014).

Die im vorhergehenden Abschnitt aufgeführten Punkte können als mögliche Nachteile der in Jena angewendeten Methode betrachtet werden. Fraglich bleibt, inwieweit ein „publication bias“, d.h. die Nichtveröffentlichung von nicht eindeutigen oder von ungünstigen Ergebnissen in Bezug auf das Outcome sowie höhere Komplikationsraten bei Anwendung der intrakraniellen PTAS, zu einer Verfälschung der verfügbaren wissenschaftlichen Literatur beitrug und auch aktuell noch beiträgt. Diesbezüglich muss betont werden, dass die Veröffentlichung von ungünstigen Behandlungsverläufen einen wichtigen Beitrag zur notwendigen kritischen Auseinandersetzung mit einem speziellen Therapieprozedere auch im Sinne einer Qualitätssicherung für eine neuroradiologische Abteilung darstellt und unabhängig von Industrieinteressen verfolgt werden sollte. Somit ist die Durchführung von prospektiven randomisierten Studien, wie dies bei SAMMPRIS und VISSIT erfolgte, aus therapeutischer Sicht im Hinblick auf die Verantwortung und Vertrauenssicherung gegenüber dem Patientenkontext als absolute Notwendigkeit zu begrüßen, auch wenn sich aus diesen Studien Raum für kontroverse Diskussionen ergab.

Bei der Betrachtung des Outcomes der Patienten zeigten sich jedoch auch Hinweise auf einen Nutzen dieser speziellen, in Jena angewandten PTAS-Technik. So ergab sich zum Entlassungszeitpunkt ein im Vergleich zum Symptomzeitpunkt signifikant niedrigerer mRS-Wert ($p=0,0005$). Auch in der Analyse der NIHSS-Werte ließen sich signifikant niedrigere Werte zum Entlassungszeitpunkt im Vergleich zum Symptomzeitpunkt finden ($p=0,0002$). Zum Nachuntersuchungszeitpunkt war nur eine Einschätzung mit Hilfe der mRS möglich. Im Vergleich der mRS-Werte von Symptomzeitpunkt und Nachuntersuchungszeitpunkt zeigten sich diese zur letzten Kontrolluntersuchung signifikant niedriger ($p=0,013$). Jedoch sollte Zurückhaltung dahingehend geübt werden, inwieweit dieser Benefit allein der interventionellen

Maßnahme zuzuschreiben ist. Vielmehr ist von einem Summeneffekt, bedingt durch die Gesamtheit von medikamentösen (inklusive Lyse, sekundärprophylaktische Thrombozytenaggregationshemmung etc.), interventionellen (PTAS etc.) und non-invasiven Therapieverfahren (physiotherapeutische und frührehabilitative Maßnahmen, Logopädie etc.), auszugehen.

5.3 Mögliche Nachteile des Designs des Wingspan™ Stents

Bereits kurz nach Markteinführung des Wingspan™ Stents gab es kritische Rückmeldung zu diesem Stent-Device. So stellte ein Autor in einer kritischen Stellungnahme zum Nutzen dieses Stenttyps die provokante Frage: „Wherefore Wingspan™?“ (Kallmes und Do 2007).

Auch nach Meinung des Abteilungsleiters der Sektion für Neuroradiologie am Universitätsklinikum Jena, Herrn Professor Dr. Thomas E. Mayer, zeigten sich im praktischen Einsatz des Wingspan™ Stents spezielle Einschränkungen in der Anwendbarkeit des Devices, welche durch eine Überarbeitung des Designs des Stents möglicherweise zu einer anatomisch praktikableren Nutzung führen könnten. Als Nachteil des Stentdesigns sind Schwierigkeiten beim Anmodellieren des open-cell-Stents nach dessen Einbringen in verengte intrakranielle Gefäße zu benennen. So wurden problematische Stufenbildungen durch den Stent innerhalb des Gefäßlumens detektiert. Hier wäre eine flexiblere Adaptation des Stents an den Gefäßinnenraum, der nicht immer einer idealen Röhre entspricht, bei gleichzeitigem Erhalt der Expansionskraft wünschenswert. Eventuell könnte dies durch eine Veränderung der Maschenweite und Form der Stents erreicht werden. Durch eine derartige Modifikation könnte auch eine harmonischere Abstufung an Übergängen von dünneren zu dickeren Gefäßabschnitten erzielt werden, was eventuell das Risiko für die Bildung von neuen iatrogenen Stenosen am proximalen Stentende reduzieren könnte. Derartige Anpassungen des Stentdesigns sollten jedoch vor der klinischen Anwendung immer in entsprechenden, dem menschlichen intrakraniellen Gefäßsystem ähnlichen Flussmodellen und ggf. im Tiermodell daraufhin überprüft werden, ob sich Komplikationen bei der Anwendung und ungünstige Auswirkungen auf das Strömungsprofil in unterschiedlichen Gefäßbereichen zeigen. Weiterhin wäre es überlegenswert, eine Modifikation dahingehend vorzunehmen, dass die Expansionskraft im mittleren Stentbereich erhöht wird, denn im Zentrum der intrakraniellen Stenose liegen meist sehr starre Gefäßwände vor. Hier könnte ein Stent, der in diesem Areal mehr Dehnungskräfte entfaltet, von Vorteil für die erwünschte Gefäßerweiterung sein. Auch zeigte sich in den Nachuntersuchungen, dass gerade im Bereich der proximalen Stentanteile eine Häufung von Rezidivstenosen zu beobachten war. Dieses Problem kann eventuell weiterhin auch mit der oben erwähnten Stufenbildung aufgrund fehlender Anmodellierung an das Gefäß in Zusammenhang stehen. Auch kann das in das Gefäßlumen ragende, unbeschichtete körperfremde Material der Stent-Struts eine Anlagerung von Blutbestandteilen und damit die Bildung von ablösbaren Thromben befördern.

Ebenfalls ist es möglich, dass durch die Kombination von einliegendem Fremdmaterial und der möglicherweise in den Stentenden zu stark wirkenden Expansionskraft eine Stimulation der Prozesse bedingt wird, die zu intimaler Hyperplasie und der konsekutiven erneuten Einengung des Gefäßlumens führen.

So erscheint es in der Zusammenschau sinnvoll, beispielsweise in Modellen die Flussmechanik nach Einsatz des Wingspan™ Stents sowie die Auswirkungen der Applikation auf die Proliferationsprozesse in intrakraniellen Gefäßen erneut genauer zu untersuchen und das Stentdesign gegebenenfalls zu überarbeiten. In Ansätzen erfolgte bereits eine derartige Überprüfung des Devices. So konnte in einer Studie zur Evaluation der zeitlichen Dynamik von In-Stent Restenosen des Wingspan™ Stents im Schweinemodell gezeigt werden, dass zwischen dem 7. und dem 14. Tag nach Einbringung des Stents ein Höhepunkt des Stenosegrades von 40% erreicht wurde. Danach bildete sich die In-Stent Restenose bis zum 28. Tag, jedoch vor allem im distalen Stentbereich, wieder zurück. Der Gradient der Wandscherkräfte nahm bis zum 14. postinterventionellen Tag vom proximalen hin zum distalen Segment des Stents zu. Am 28. Tag nach PTAS kehrte sich dieser Prozess um. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Zunahme des In-Stent Stenosegrades nach dem 14. Tag und der gemessenen geringen Scherkraftwirkung an der Gefäßwand. Bildete sich die In-Stent Restenose zurück, so war dies mit hohen Messwerten von an der Gefäßinnenwand wirkenden Scherkräften zwischen Tag 14 und 28 assoziiert (Fujimoto et al. 2014).

Interessant ist auch die Frage, inwieweit selbst-expandierbare gegenüber Ballon-expandierbaren Stent-Systemen bei der Behandlung intrakranieller Stenosen zu bevorzugen sind. Dieser Fragestellung widmete sich eine Untersuchung mit Gruppenvergleich an 115 Patienten, die aufgrund symptomatischer intrakranieller Stenosen neben medikamentöser Therapie in der einen Gruppe entweder eine PTAS mit Ballon-expandierbaren Stents (n=71) erhielten oder in der anderen Gruppe einer PTAS mit Ballon-expandierbaren oder selbst-expandierbaren Stents (n=44) zugeführt wurden. Es zeigte sich, dass in der Gruppe mit dem Einsatz von sowohl Ballon-expandierbaren als auch selbst-expandierbaren Stents mit 2,3% eine signifikant geringere Rate an ungünstigen Outcome-Ereignissen auftrat. In der Gruppe mit alleiniger Ballon-expandierbarer PTAS zeigte sich eine Wahrscheinlichkeit von 14% für „adverse events“. Unter diesem Begriff wurden hohe mRS-Werte und eine hohe Rezidivstenoserate innerhalb von 6 Monaten nach PTAS zusammengefasst. Jedoch zeigte sich in einer Subgruppenanalyse zum direkten Vergleich zwischen Ballon-expandierbaren und selbst-expandierbaren Stents hinsichtlich des Grades der Residualstenose nach PTAS, dass Ballon-expandierbare Stents mit 18% Stenosegrad gegenüber selbst-expandierbaren Stents mit 32% Stenosegrad einen signifikant niedrigeren Residualstenosegrad aufwiesen (Park et al. 2013).

Aus dieser Studie ließe sich schlussfolgern, dass selbst-expandierbare Stents einen gewissen Anwendungsvorteil in Bezug auf ein günstiges Outcome der behandelten Patienten bieten könnten, wobei kritisch anzumerken ist, dass keine Ergebnisse aus Langzeituntersuchungen vorlagen. Ebenfalls kann aus dieser Analyse die Hypothese abgeleitet werden, dass einer Kombination aus den Vorteilen der Anwendung von selbst-expandierbaren Stents bei der PTAS und einer individuellen Ergänzung um eine gezielte Ballonnachdilatation bei hoher Residualstenose ein möglicher Benefit erwachsen könnte, was die Idee der spezialisierten Verfahrenstechnik in Jena unterstützt.

Nachdem die in den vorhergehenden Abschnitten dargestellten kritischen wissenschaftlichen Fragestellungen zum Design des Wingspan™ Stents erarbeitet wurden, erfolgte eine Übermittlung dieser Anregungen an die frühere Herstellerfirma, um weitere Informationen zum Stent zu erhalten und ggf. mit dem Unternehmen eine Überprüfung der Hypothesen in experimentellen oder retrospektiven klinischen Anwendungsuntersuchungen zu diskutieren. Auf diese Anfrage erfolgte eine zurückhaltende Reaktion seitens der Firma. Inwieweit derartige Rückmeldungen durch ärztliche Anwender einen Hinweis für die Herstellerfirmen hinsichtlich der Initiierung neuer Studien darstellen, bleibt jedoch unklar. Auch kann kritisch hinterfragt werden, ob es den Firmen in Eigenregie obliegen sollte zu entscheiden, welche Maßnahmen zur Überprüfung der Anwendungssicherheit von Devices ergriffen werden und ob eine Studieninitiierung notwendig ist. Da eine unabhängige Beurteilung diesbezüglich seitens der Firmen aufgrund wirtschaftlicher Interessen angezweifelt werden kann, unterstreicht dies die Notwendigkeit der entsprechenden landestypischen staatlichen Qualitätssicherungssysteme bei der Anwendung von Medizinprodukten.

5.4 Ist eine erfolgreiche Schlaganfallprophylaxe durch PTAS möglich?

Betrachtet man bei den in Jena behandelten Patienten die Wahrscheinlichkeit für neu auftretende Infarkte nach Entlassung aus der stationären Behandlung, so lässt sich anhand der vorliegenden Daten die Schlussfolgerung ziehen, dass eine interventionelle PTAS mit dem Wingspan™ Stent mit einem hohen postprozeduralen Schlaganfallrisiko verbunden ist. Dies stellt den Nutzen der Intervention hinsichtlich des Zieles einer Sekundärprophylaxe von Schlaganfällen in Frage. Betrachtet man die Gesamtheit aller aufgetretenen Infarktereignisse, d.h. sowohl periprozedurale Ereignisse innerhalb des stationären Aufenthaltes als auch Infarkte, die nach stationärer Entlassung innerhalb des Nachuntersuchungszeitraumes auftraten, so zeigte sich eine Wahrscheinlichkeit von 38,9% für das Auftreten eines Infarktes innerhalb von 3 Monaten nach Intervention. In einem Zeitraum von 12 Monaten nach Intervention mit Wingspan™ Stent-Einbringung ergab sich eine Wahrscheinlichkeit für ein erneutes Infarktauftreten von 49,1% und für einen 2-Jahres-Zeitraum lag die erneute Infarktwahrscheinlich-

keit bei 57,6%. Selbst bei der alleinigen Betrachtung von neuen Infarktereignissen, die erst nach der stationären Behandlung auftraten, ergab sich mit einer Schlaganfallwahrscheinlichkeit von 14% innerhalb eines Jahres nach Intervention und von 26,3% innerhalb von zwei Jahren nach Intervention eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein erneutes symptomatisches Ereignis trotz PTAS. In den Fachpublikationen ließen sich hingegen, vor Veröffentlichung der Studien SAMMPRIS und VISSIT, Berichte von deutlich niedrigeren Schlaganfallraten von 6,1% innerhalb von 30 Tagen nach Intervention (Fiorella et al. 2007), von 7,0% für ipsilaterale Schlaganfälle und Todesfälle innerhalb von 6 Monaten nach PTAS (Bose et al. 2007), bis hin zu einer Schlaganfallwahrscheinlichkeit von 14% innerhalb eines 6-monatigen Follow-up-Intervalls (Zaidat et al. 2008) finden. In einem systematischen Review zu PTAS bei symptomatischen intrakraniellen Stenosen wurden periprozedurale Komplikationsraten unter Einbeziehung von Minor- sowie Major-Stroke-Ereignissen und Todesfällen von 0-50% gefunden, wobei sich im Mittel ein Prozentsatz von 7,7 ergab. Auch legte diese Literaturübersicht dar, dass periprozedurale Komplikationen signifikant häufiger im posterioren Stromgebiet auftraten, aber keine Unterschiede bezüglich der Komplikationsraten zwischen dem Einsatz von Ballon-expandierbaren und selbst-expandierbaren Stent-Systemen bestand (Gröschel et al. 2009).

Die vorliegenden Ergebnisse der Auswertungen zeigten somit eine Wahrscheinlichkeit für ein Schlaganfallereignis nach PTAS mit Wingspan™ Stents, die ähnlich hoch bzw. deutlich über den in verschiedenen Quellen publizierten Schlaganfallraten bei einem natürlichen Verlauf von intrakraniellen Stenosen ohne interventionelle Behandlung lag. So beschrieb ein Autor nach Betrachtung verschiedener Studien jährliche Raten für das erneute Auftreten von Schlaganfällen von 4-12% für intrakranielle Stenosen des anterioren Stromgebietes und von 2,5-15% pro Jahr für das posteriore Stromgebiet (Thijs und Albers 2000).

In den Fällen mit periprozeduralem Infarktereignis nach Intervention zeigte sich ein signifikant höherer NIHSS-Wert ($p=0,0004$) zum Entlassungszeitpunkt sowie ein zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung signifikant höherer mRS-Wert ($p=0,019$) im Vergleich zu Fällen, bei denen keine Infarkte nachgewiesen werden konnten. Diese Ergebnisse können als weitere Indizien für ein erhöhtes Risikopotential einer PTAS gewertet werden, nach PTAS ein klinisch ungünstiges Outcome zu entwickeln. Fälle mit Major-Infarktereignissen mit einem mRS-Wert ≥ 3 und Minor-Infarktereignissen mit einem mRS-Wert ≤ 2 unterschieden sich signifikant in den NIHSS- und mRS-Werten zum Entlassungszeitpunkt. Bei den Fällen mit Major-Infarkt waren die NIHSS-Werte ($p=0,002$) als auch die mRS-Werte ($p=0,001$) zum Entlassungszeitpunkt signifikant höher als bei Minor-Infarkten, was auf ein ungünstiges Outcome für Patienten mit schwerem periprozeduralem Apoplex hinweist. Weiterhin war bei Interventionsfällen

mit periprozeduralem Apoplex eine signifikant längere stationäre Aufenthaltsdauer als bei Fällen ohne Infarkt zu verzeichnen ($p=0,003$). Zwischen Major- und Minor-Infarkten bestand jedoch kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Krankenhausverweildauer ($p=0,297$). Aus den oben genannten Fakten lässt sich ableiten, dass durch Komplikationen im Rahmen der PTAS, auch im Hinblick auf die Wirtschaftlichkeit dieses Eingriffes, Einbußen durch längere stationäre Behandlungszeiträume und durch schwerere Behinderungsgrade der betroffenen Patienten zu erwarten sind. Insgesamt errechnet sich eine Wahrscheinlichkeit von 37,4%, während der stationären Liegezeit innerhalb eines Zeitraumes von 30 Tagen nach Intervention einen Infarkt zu erleiden. Speziell für Major-Infarkte ergab sich eine Wahrscheinlichkeit von 20,4% innerhalb von 30 Tagen postinterventioneller Liegedauer. Insgesamt konnte für die analysierte Patientengruppe eine Wahrscheinlichkeit für periprozedurale sowie zu späteren Zeitpunkten, nach Entlassung der Patienten aus der stationären Behandlung auftretende Infarkte innerhalb von 3 Monaten nach Intervention von 38,9%, innerhalb eines Jahres von 49,1% und für einen 2-Jahres-Zeitraum von 57,6% ermittelt werden. Zieht man den Vergleich mit den Resultaten aus der Follow-up-Untersuchung zur Wingspan™ Registry Studie, wird deutlich, dass in Jena mehr periprozedurale Infarkte auftraten (Fiorella et al. 2011). In der Analyse wurde die kumulative Gesamtrate, den primären Studienendpunkt zu erreichen, d.h., Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach PTAS oder ipsilaterale Schlaganfälle nach mehr als 30 Tagen nach Intervention zu erleiden, mit 15,7% beziffert. Auch zeigte sich, dass 76,9% der ipsilateralen Infarktereignisse mit einem Mindestabstand von 30 Tagen nach Intervention innerhalb der ersten 6 Monate nach der PTAS auftraten und nach einem Jahr in der Gruppe keine Infarktereignisse zu verzeichnen waren. In 86% der Fälle mit postprozeduralen Infarkten ließ sich ein Zusammenhang zwischen einer Unterbrechung der thrombozyten-aggregationshemmenden Medikation und dem neuen symptomatischen Ereignis herstellen. In 12 Fällen traten In-Stent Restenosen auf, welche vermutlich mitverantwortlich für die Schlaganfallsymptomatik waren.

Interessant bei Betrachtung dieser Studienergebnisse ist, dass speziell für Patienten mit hochgradigen Stenosen von 70-99% ein erhöhtes Risiko bestand, den primären Endpunkt zu erreichen. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 13,9% war dies der Fall. Somit gibt es einen Anhaltspunkt dafür, dass Patienten mit intrakraniellen präinterventionellen Stenosegraden $\geq 70\%$ eine Gruppe mit erhöhtem periprozeduralem Risikoprofil darstellen. Diese These wird auch durch die vorliegenden Ergebnisse gestützt, da postinterventionelle Infarktereignisse mit 95,5% ($n=21$) in der Mehrzahl bei Fällen mit einem präinterventionellen intrakraniellen Stenosegrad $\geq 70\%$ auftraten. Auch zeigte sich ein hohes Risiko von 47,7%, einen Schlaganfall nach Intervention zu bekommen, wenn die Stenosegrade $\geq 70\%$ betrugen.

Die in dieser Arbeit ermittelten hohen Werte für das periprozedurale Infarktrisiko könnten in Zusammenhang mit den behandelten Interventionsindikationen wie PTAS bei akuten Gefäßverschlüssen, den insgesamt relativ kurzen Zeiträumen zwischen Symptombeginn und Intervention sowie den hohen präinterventionellen Stenosegraden von mehr als 70% stehen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich des postprozeduralen Infarktrisikos bestätigen Hinweise auf einen möglichen Nachteil der PTAS gegenüber einem rein medikamentösen sekundärprophylaktischen Behandlungskonzept bei vorliegenden intrakraniellen Stenosen. Die PTAS galt lange Zeit als Hoffnungsträger in der Behandlung symptomatischer intrakranieller Stenosen, was durch zahlreiche Publikationen mit niedrigen Raten an periinterventionellen Komplikationen unterstützt wurde (Zaidat und Chimowitz 2008). Ein Beispiel einer Studie, die den Nutzen einer PTAS unterstrich, ist die SSYLVIA Studie (Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries Trial). Die SSYLVIA Studie untersuchte die Anwendung des Neurolink Stent-Systems zur PTAS bei symptomatischen atherosklerotischen Läsionen mit Stenosegraden von mehr als 50% im Bereich der extrakraniellen Vertebralarterien sowie intrakraniellen arteriellen Gefäße als prospektive, jedoch nicht randomisierte Multi-Center-Untersuchung. Zu 70,5% wurden intrakranielle Stenosen behandelt. Insgesamt traten innerhalb der ersten 30 Tage nach PTAS in 6,6% aller Fälle Schlaganfälle auf. Zwischen 30 Tagen und einem Jahr nach Intervention betrug die Schlaganfallrate weiterhin nur 7,3%. Auch waren unter Anwendung dieses Stents keine Todesfälle zu verzeichnen, woraus die Studieninitiatoren schlossen, dass eine PTAS in dieser Patientengruppe eine sichere und erfolgversprechende Therapieoption darstellt (SSYLVIA 2004).

Vor Publikation der SAMMPRIS Studie (Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial) fanden sich innerhalb der Fachliteratur zahlreiche Hinweise darauf, dass die neuroradiologische interventionelle Therapie bei geringer periinterventioneller Morbidität und Mortalität eine prognostische Verbesserung des Krankheitsverlaufes bei hochgradigen intrakraniellen Gefäßstenosen gegenüber medikamentösen und operativen Optionen bietet. So beschrieb eine Anwendungsuntersuchung zum Wingspan™ Stent eine Komplikationsrate von 6,1% in Bezug auf neurologische Major-Komplikationen wie postprozedurale Hirninfarkte sowie intrakranielle Blutungen und dadurch bedingte schwere bleibende Behinderungen oder Todesfälle bei PTAS mit Wingspan™ Stents. Davon ließ sich nur in 2 Fällen mit Gefäßperforationen ein direkter Bezug zum angewendeten Device herstellen (Fiorella et al. 2009). Eine höhere Komplikationsrate von 14,8% berichtet hingegen eine asiatische Untersuchung zu 29 Interventionen mit dem Gateway™ Wingspan™-System. Es kam in der überwiegenden Zahl der Komplikationsfälle zu

Infarkten aufgrund von Perforatorgefäßverschlüssen im Bereich der interventionell behandelten Arterie und in einem Fall zu einem neuen Infarkt, der nicht in lokaler Beziehung zum mit PTAS behandelten Gefäß stand. In Folge der neurologischen Komplikationen kam es jedoch zu keinen Todesfällen innerhalb des 30-tägigen Beobachtungszeitraumes (Zhao et al. 2009).

Im Vergleich zu Studien über die Anwendung des Wingspan™ Stents in der PTAS-Technik gemäß den Herstellerangaben zeigte sich in den hier vorliegenden Daten, bei Anwendung der modifizierten PTAS-Methode, eine erhöhte Rate an periprozeduralen Komplikationen. Jedoch wurden auch vergleichbar hohe Komplikationsraten beim Einsatz der intrakraniellen PTAS beschrieben. So wurden in einer Untersuchung zur intrakraniellen Anwendung von ballon- (n=28) und selbst-expandierbaren (n=7) Stent-Devices bei auf medikamentöse Therapie refraktären Stenosen ebenfalls hohe periprozedurale Komplikationsraten festgestellt. So kam es bei 12,5% der Fälle zu intrakraniellen Blutungen und bei 12,5% zu intrakraniellen Gefäßdissektionen sowie bei 12,5% zu akuten Stentthrombosen, woraus die Schlussfolgerung gezogen wurde, dass die Indikation zur PTAS nur unter Berücksichtigung der individuellen Chancen und Risiken zu stellen sei (Bang et al. 2010).

Die Erwartung, mit der intrakraniellen PTAS eine minimalinvasive sekundärprophylaktisch wirksame Behandlungsoption gefunden zu haben, wurde aktuell vor allem nach Veröffentlichung der Studienergebnisse von SAMMPRIS (Qureshi et al. 2012, Derdeyn et al. 2014) und VISSIT (Zaidat et al. 2015) in Frage gestellt.

In der VISSIT Studie (Vitesse Stent Ischemic Therapy Trial) zum Einsatz des Ballon-expandierbaren Stents Pharos® der Firma Vitesse zur interventionellen Therapie symptomatischer intrakranieller Stenosen wurde der primäre Endpunkt definiert als Schlaganfall oder schwere TIA, welche durch Affektion eines ipsilateral zum interventionell behandelten Gefäßabschnitt liegenden Hirnareals bedingt wurden. Der Nachbeobachtungszeitraum wurde auf 12 Monate festgelegt. In diese randomisierte Studie sollten ursprünglich 250 Patienten mit symptomatischer intrakranieller Stenose von über 70% eingeschlossen werden. Alle Patienten erhielten eine medikamentöse Therapie bestehend aus Clopidogrel (75mg täglich, 3 Monate lang) und ASS (81–325mg täglich, über die gesamte Studiendauer). Außerdem wurden, wenn notwendig, erhöhte LDL-Cholesterinspiegel und Blutdruckwerte behandelt. 59 Patienten erhielten zusätzlich zur medikamentösen Therapie einen Stent. Nach Veröffentlichung der SAMMPRIS Studie erfolgte auch in der VISSIT Studie eine Zwischenauswertung mit den folgenden Ergebnissen: Innerhalb des 30-Tage-Intervalls nach Intervention wurde der primäre Endpunkt bei der mit PTAS behandelten Gruppe mit 24,1% signifikant häufiger als in der rein medikamentös behandelten Gruppe mit nur 9,4% der Fälle erreicht. Es zeigte sich ein Trend dahingehend, dass intrakranielle Blutungen innerhalb des 30-Tages-Zeitraumes nach Interven-

tion in der Stentgruppe mit 8,6% der Fälle gegenüber 0% in der Medikamentengruppe häufiger auftraten. Der Ein-Jahres-Endpunkt wurde signifikant häufiger in Fällen nach PTAS mit 36,2% erreicht. In der medikamentös behandelten Patientengruppe trat hingegen der Ein-Jahres-Endpunkt nur bei 15,1% ein. Auch in der mRS zeigte sich ein Trend hin zu einer Verschlechterung des Patientenoutcomes bei mit PTAS behandelten Patienten in 24,1% der Fälle gegenüber den rein medikamentös behandelten Patienten mit einer Zunahme des Behinderungsgrades in nur 11,3% der Fälle. Aus diesen Gründen wurde die Studie nach Einschluss von 112 Patienten durch den Sponsor vorzeitig beendet. Auch bleibt zu bemerken, dass der Ballon-expandierbare Stent Pharos® seit 2013 nicht mehr auf dem europäischen Markt verfügbar ist.

Hinsichtlich der hohen postprozeduralen Schlaganfallrate lassen sich Ähnlichkeiten zwischen der VISSIT Studie und den in der vorliegenden Arbeit errechneten Werten finden, wobei aber auch gravierende Unterschiede in der Applikationstechnik und im Design der Stents bestehen, die einen direkten Vergleich einschränken. Auch ist ein Unterschied, dass in Jena nach PTAS eine tendenzielle Verbesserung in den Outcome-Scores nach erfolgter Intervention zu verzeichnen war.

Nach Betrachtung der Ergebnisse der Datenauswertung der vorliegenden Untersuchung muss, mitbedingt durch den Nachweis eines erhöhten periprozeduralen Komplikationsrisikos für Apoplexereignisse, eine kritische Einschätzung zum generellen Benefit beim PTAS-Einsatz gegeben werden. Diesbezüglich zeigt sich im Vergleich zur allein medikamentös behandelten Patientengruppe in der SAMMPRIS Studie ein höheres Schlaganfallrisiko nach PTAS in Jena. Jedoch bestehen auch grundlegende Unterschiede zwischen den betrachteten Patientengruppen, sodass beide Untersuchungen nur eingeschränkt vergleichbar sind. So unterscheidet sich beispielsweise das medikamentöse Behandlungsprozedere zwischen Deutschland und den USA. Weiterhin divergierten auch die Kriterien bezüglich der Indikationsstellung zur Intervention. Voraussetzung für die Teilnahme an der SAMMPRIS Studie stellte das Vorliegen symptomatischer, mindestens 70%-iger intrakranieller Stenosen dar. Auch bestanden unter anderem Ausschlusskriterien für das Auftreten von progredienten neurologischen Symptomen innerhalb von 24h vor Intervention und bei Feststellung von Thromben in Nähe der zu behandelnden Gefäßabschnitte. In Jena hingegen wurden bereits Patienten mit symptomatischen Stenosen von 50% mit PTAS unter Verwendung des Wingspan™ Stents behandelt. Auch bestand die Anwendung des PTAS-Verfahrens bei akuten Gefäßverschlüssen, welche zumeist mit einer zunehmenden neurologischen Symptomatik und entsprechend hohen präinterventionsellen Werten in der NIHSS und der mRS verbunden waren. So besteht auch bezüglich der Länge des Zeitintervalls zwischen dem Zeitpunkt der zuletzt aufgetretenen Symptomatik, die

das zur Behandlung qualifizierende Ereignis darstellte, und der Intervention ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Untersuchungen. In der vorliegenden Anwendungsbetrachtung zum Wingspan™ Stent war die durchschnittlich verstrichene Zeit zwischen Symptomzeitpunkt und Intervention mit einem Zeitraum von 2 Tagen kürzer als in der SAMMPRIS Studie, in der im Durchschnitt ein Mindestabstand von 7 Tagen zwischen der qualifizierenden Symptomatik und dem Randomisierungsverfahren zur Studie lag. Somit wurde in Jena die Indikation zur PTAS deutlich früher gestellt, was durch den Anteil der Fälle mit akutem Rekanalisationsbedarf mitbedingt sein kann. Als Zugangsindikationen galten in der SAMMPRIS Studie, in Übereinstimmung mit der vorliegenden Analyse, symptomatische Ereignisse wie TIA und bilddiagnostisch nachweisbare Schlaganfälle. Eine Ähnlichkeit beider Untersuchungen besteht dahingehend, dass ein Patientenkollekt behandelt wurde, das selektiv höhere Stenosegrade vor Intervention aufwies. In der SAMMPRIS Studie musste ein Mindeststenosegrad von 70% bestehen und in Jena betrug der durchschnittliche Stenosegrad vor Intervention 77,4%. Somit wurde in beiden Untersuchungen eine Hochrisikopatientengruppe mit höchstgradigen intrakraniellen Stenosen behandelt. Dies kann möglicherweise einen Anhaltspunkt zur Klärung des höheren postprozeduralen Infarkttrisikos liefern, worauf im vorhergehenden Abschnitt bereits Bezug genommen wurde. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnisse bestätigen die Aussagen der SAMMPRIS Studie hinsichtlich eines erhöhten Risikos für ein postinterventionelles Infarktgeschehen nach PTAS. Hieraus kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass in der in Jena mit PTAS behandelten Patientengruppe, bei Betrachtung des Outcomes aller Patienten, nicht von einer erfolgreichen Sekundärprophylaxe von Schlaganfallereignissen gesprochen werden kann. Denn bereits das periprozedurale Apoplexrisiko bei durchgeführter PTAS lag höher als beim Spontanverlauf oder bei allein medikamentöser Behandlung von symptomatischen intrakraniellen Stenosen, welche jährliche Schlaganfallraten zwischen 10 und 24% aufwiesen.

Ein ähnlich ernüchterndes Ergebnis ergab sich in einer retrospektiven Studie, die Einflussfaktoren auf das Outcome nach intrakranieller PTA und PTAS detektieren sollte. Es zeigte sich signifikant, dass Patienten, die mit Stents behandelt wurden, die speziell für die intrakranielle Anwendung entwickelt wurden, ein höheres Risiko besaßen, einen neuen Schlaganfall zu entwickeln, und ebenso Patienten, die eine PTAS als Kombination aus PTA mit nachfolgender Einbringung eines selbst-expandierbaren Stents erhielten, weniger wahrscheinlich schlaganfallfrei waren. Weiterhin zeigte sich aber auch, dass Stenosen, die eine symptomatische Hypoperfusion bedingten, und Interventionen, die mindestens 7-14 Tage nach letzter Symptomatik erfolgten, seltener mit dem Auftreten von Schlaganfällen assoziiert waren (Alexander et al. 2014).

Jedoch sollte auch eine selektive Betrachtung erfolgen, inwieweit, in der hier vorliegenden Arbeit, die bilddiagnostisch detektierten periprozeduralen Infarkte als definierte Interventionskomplikationen auch Auswirkung auf das Outcome der betroffenen Patienten hatten und ob es eventuell auch Fälle mit sogenanntem „silent embolism“ gab, d.h. nachweisbaren Diffusionsstörungen ohne klinisch symptomatische Relevanz. Von insgesamt 15 nachweisbaren Fällen mit Infarkt zeigte sich bei einem Anteil von 25,7% eine Verschlechterung im Wert der NIHSS zum Entlassungszeitpunkt gegenüber dem Symptomzeitpunkt vor Intervention. Im Durchschnitt verschlechterte sich in diesen Fällen der Wert um 8 Punkte. Bei 66,7% der Fälle mit Infarktnachweis konnte in den NIHSS-Werten jedoch eine Verbesserung nachgewiesen werden. Durchschnittlich sank der Wert der NIHSS bei diesen Fällen um 2,7 Punkte. Bei Überprüfung dieser Effekte anhand der Veränderungen der prä- und postinterventionellen mRS-Werte zeigte sich bei 40% der Fälle mit positivem periprozeduralem Infarktnachweis kein Einfluss auf den mRS-Wert. Bei 26,7% zeigte sich eine Zunahme der funktionellen Beeinträchtigung, wobei der mRS-Wert durchschnittlich um 1,5 Punkte anstieg. In 33,3% der Fälle wurde eine durchschnittliche Verbesserung von 1,2 Punkten trotz Infarktnachweis erreicht. Da jedoch sehr geringe Fallzahlen vorlagen, sind mögliche Ableitungen aus diesen Zahlen eher spekulativ und keinesfalls signifikant. Anhand der Daten zeigte sich möglicherweise eine Bestätigung dahingehend, dass nicht alle periprozeduralen Infarktereignisse auch eine klinische Relevanz besitzen und nicht zwangsläufig mit einer Verschlechterung des funktionellen Outcomes verbunden sein müssen.

Weiterhin lässt sich die Aussage treffen, dass mit 77,8% in der überwiegenden Zahl der Fälle die Interventionen innerhalb eines Zeitraumes von 30 Tagen nach Erstsymptomatik durchgeführt wurden. In den Fällen mit Infarktnachweisen und einer Verschlechterung in den Score-Werten, die zur Outcome-Beurteilung eingesetzt wurden, zeigte sich eine durchschnittliche Zeitdauer zwischen Symptomzeitpunkt und Intervention von durchschnittlich 21,3 Tagen in den 4 Fällen mit Zunahme des NIHSS-Wertes bzw. von 22,3 Tagen bei einem Anstieg des mRS-Wertes. Auch zeigte sich, dass bei 87,5% der Fälle (7 von 8 Fällen) mit periprozeduralem Major-Stroke die Intervention innerhalb von 30 Tagen nach dem symptomatischen Ereignis erfolgte. Nur in einem Fall mit periprozeduralem Major-Stroke wurde die Intervention am 56. Tag nach Erstsymptomatik und somit außerhalb des 30-Tages-Zeitraumes durchgeführt.

Da auch hier niedrige Fallzahlen vorlagen, kann wiederum keine verallgemeinernde Schlussfolgerung gezogen werden. Jedoch kann vermutet werden, dass diese Ergebnisse die Empfehlung der FDA zu einer Durchführung der Stentimplantation erst 30 Tage nach letzter Symptomatik prinzipiell unterstützen. Es ist anzunehmen, dass innerhalb dieses Zeitraumes nach letzter neurologischer Symptomatik pathophysiologische inflammatorische Gewebeprozesse

ablaufen, die zu einer erhöhten Vulnerabilität für Plaqueinstabilität innerhalb der atherosklerotisch veränderten Gefäße führen. So konnte in histopathologischen Studien eine zelluläre Infiltration von aktivierten Immunzellen im Bereich der Rupturstellen von Plaques nachgewiesen werden. Auch konnte immunhistochemisch in fibrotischen Karotisplaques ein erhöhtes Vorkommen an Makrophagen nachgewiesen werden, welches umso stärker ausgeprägt war, je kürzer der zeitliche Abstand zum letzten ischämischen Ereignis war (Husain et al. 1999, Spagnoli et al. 2004). Auch war speziell in symptomatischen Karotisplaques beim Vorliegen von hochgradigen Stenosen die Gesamtzahl an T-Lymphozyten erhöht, was den Nachweis für eine erhöhte Plaquevulnerabilität durch Entzündungsprozesse liefert (Jander et al. 1998). Weiterhin scheint auch eine erhöhte Apoptoserate glatter Muskelzellen im Rahmen derartiger Inflammationsprozesse eine entscheidende Rolle dabei zu spielen, dass es zu einer reduzierten Widerstandskraft des Gefäßes mit Rupturneigung im Bereich der Plaques kommt (Bennett et al. 1995).

Diskutiert werden kann auch, ob durch den Einschluss von akut behandlungsbedürftigen Gefäßverschlüssen des vertebro-basilären Gefäßsystems, welche die Hälfte der beobachteten periprozeduralen Major-Infarktereignisse ausmachten, der insgesamt hohe Anteil an peri- und postprozeduralen Infarkten mitbedingt wurde. Bei 75% (6 von 8 Fällen) der periprozeduralen Major-Stroke-Ereignisse war eine Intervention im vertebro-basilären Stromgebiet vorausgegangen. Es zeigte sich jedoch keine Signifikanz für ein gehäuftes Auftreten von Infarkten im hinteren Stromgebiet. Jedoch zeigte sich ein Trend dahingehend, dass Fälle mit Interventionen im posterioren Stromgebiet höhere NIHSS-Werte zum Entlassungszeitpunkt aufwiesen. Die Werte in der mRS zum Entlassungszeitpunkt waren sogar signifikant höher als bei PTAS im anterioren Stromgebiet. Darauf beruhend kann die Vermutung geäußert werden, dass eine PTAS im posterioren Stromgebiet die Gefahr von stärkeren funktionell-symptomatischen Beeinträchtigungen in sich birgt, speziell wenn es zu periprozeduralen Komplikationen kommt. Ein Problem der PTAS im Bereich der BA ist es, dass bei der Einbringung des Stents ein Verschluss schmaler Perforatorengefäße, die eine Versorgung der Pons gewährleisten, mit thrombogenem Material möglich ist. Auch könnten die Stent-Struts Veränderungen des Blutflusses bedingen, die zu Perforatorgefäßverschlüssen beitragen (Fujimoto et al. 2013). Dabei ist in kritischer Betrachtung der vorliegenden Daten zu bemerken, dass in einem Fall mit Hirnstamminfarkt als Komplikation nach PTAS ein Verschluss der pontinen Perforatorengefäße auftrat, nachdem ein vermutlich überdimensionierter Ballon zur Nachdilatation des Stents ausgewählt worden war, der zu einer Überdehnung der BA beitrug. Unabhängig von diesem Fall erscheinen weitere Untersuchungen an Flussmodellen als sinnvoll, um den Einfluss von

intrakraniellen Stents auf die Hämodynamik im hinteren Stromgebiet besser beurteilen zu können.

Auch ist zu überlegen, inwieweit der Grad der klinischen Beeinträchtigung vor Intervention, der durch das zuvor stattgefundene, zur PTAS qualifizierende symptomatische Ereignis bedingt wird, Einfluss auf das Outcome nach PTAS und die Entwicklung von peri- und postprozeduralen neuen symptomatischen Ereignissen nimmt und ob, als Schlussfolgerung daraus, durch eine noch selektivere Patientenauswahl periprozedurale Komplikationsraten gesenkt werden könnten. In der Ergebnisdarstellung zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten eines periprozeduralen Infarktes und der Höhe der präinterventionellen NIHSS- ($p=0,002$) und mRS-Werte ($p=0,012$) zum Symptomzeitpunkt. So korrelierten hohe Score-Werte (NIHSS-Wert ab 8 und mRS-Wert ab 3) mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens von periprozeduralen Infarktereignissen. Dies stellt eine Bestätigung der Forderung der FDA nach Anpassung der Indikationskriterien zum Wingspan™ Stent dar. So erscheint es sehr sinnvoll, dass durch die FDA gefordert wurde, dass ein Patient vor Intervention eine Restitutionsphase nach letztmaligem symptomatischem Ereignis durchlaufen haben sollte und einen mRS-Wert <3 aufweist. Dies wird auch belegt durch Studienergebnisse, die eine geringere Fallzahl an periprozeduralen Komplikationen infolge intrakranieller PTAS durch eine gezielte Patientenselektion erzielten. So legte eine asiatische Untersuchung als Einschlusskriterium unter anderem einen NIHSS-Wert ≤ 4 fest und erzielte damit eine Gesamtrate an permanenter postinterventioneller Invalidität und Mortalität von 7,7% bei einer Gesamtkomplikationsrate von 23,1% sowie einer resultierenden jährlichen Schlaganfallwahrscheinlichkeit von 3,7% (Ko et al. 2015).

5.5 In-Stent Restenosen nach Applikation unbeschichteter Stents - eine Problembetrachtung

In-Stent Restenosen sind ein Problem, das bereits seit Beginn der Nutzung des Wingspan™ Stents zur Behandlung intrakranieller symptomatischer Stenosen beschrieben wurde (Layton et al. 2008). Einige wissenschaftliche Autoren argumentierten, dass ein einliegender Stent als solcher möglicherweise eine überschießende neointimale Hyperplasie im Gefäß induziert. Die pathophysiologischen Prozesse, die zur Entstehung von In-Stent Restenosen beitragen, wurden bereits nach den Berichten von Rezidivstenosen beim Einsatz der PTAS in der interventionellen Kardiologie näher untersucht. So scheint die koronare In-Stent Restenose auf einer reinen Intimahyperplasie zu beruhen (Roth 2005). Es zeigen sich Hinweise darauf, dass sich Rezidivstenosen nach koronarer PTAS langsamer zu entwickeln scheinen als nach PTA und dass der Prozess in der Regel innerhalb von 6 Monaten abgeschlossen zu sein scheint (Garas

et al. 2001). Inwieweit dies auch auf intrakranielle In-Stent Restenosen zutrifft, ist unklar. So kann in Folge der Stentimplantation auch als vaskuläre Antwort ein kontinuierlicher Prozess getriggert werden, der zu einer Stent-Überwucherung und letztendlich nach einigen Monaten zu einer okklusiven Lumeneinengung und schlimmstenfalls zu einem Verschluss des Stents führt. Auf histopathologischer Ebene wird die Entwicklung einer In-Stent Restenose auf durch Zytokine und Wachstumsfaktoren stimulierte endovaskuläre Wachstums- und Migrationsprozesse glatter Muskelzellen zurückgeführt (Poon et al. 2002). Auch scheint der verbliebene Grad der Residualstenose nach dem interventionellen Eingriff Einfluss auf die Ausbildung einer In-Stent Restenose zu nehmen (Gomez et al. 2000). Daraus folgend erscheint es plausibel, dass der Modus der Stent-Applikation einen zusätzlichen Einfluss auf die Häufigkeit des Vorkommens und den Progress der In-Stent Restenose haben kann. So versuchten neuroradiologische Interventionalisten, durch eine Modifikation des Vorgehens bei PTAS sowie durch die Kombination verschiedener Devices möglichst geringe intrakranielle Rezidivstenoseraten zu erzielen. Auch wurde der Einsatz von unterschiedlichen Stenttypen erprobt, um eine Einschätzung dahingehend zu treffen, welches Design Vorteile in Bezug auf ein geringeres Risiko an ISR bietet.

So wurde die Anwendung des Enterprise™ Stents untersucht, da er im Vergleich zum Wingspan™ Stent eine geringere Radialkraft besitzt, was möglicherweise einen positiven Effekt auf eine geringere ISR-Rate haben sollte. Die kombinierte Schlaganfall- und Todesrate innerhalb von 30 Tagen betrug 0,9%. Eine ISR mit einem Stenosegrad $\geq 50\%$ konnte in einem mittleren Zeitraum von 4,2 Monaten bei 24,7% der Fälle detektiert werden, wobei sich 9,3% der Läsionen klinisch symptomatisch zeigten. Auch zeigte sich eine geringe Inzidenz von 2,2% bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 10,2 Monaten hinsichtlich erneuter Ischämien ipsilateral zum behandelten Gefäßareal. Hieraus leiteten die Autoren ab, dass die Kombination aus einer PTA mit einem „undersized balloon“ und der nachfolgenden Freisetzung des Enterprise™ Stents ein vergleichbar gutes und zum Teil besseres Nachuntersuchungsergebnis zeigte als andere Ballon-expandierbare oder selbst-expandierbare Stent-Systeme - bei einer exzellenten Protektion vor erneuten ischämischen Ereignissen (Vajda et al. 2012).

Unter anderem wurde auch der Nutzen des Gebrauchs von drug-eluting Ballons zur PTA vor Implantation eines Stents untersucht. Es zeigte sich innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraumes von 3 Monaten eine vergleichbar niedrige Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von In-Stent Restenosen von 3%, bei einem periprozeduralen Risiko von 5% für neurologische Beeinträchtigungen (Schlaganfall und SAB) und Tod (Vajda et al. 2013).

Auch in Jena wurde ein adaptiertes Verfahren der PTAS mit gezielter Nachdilatation mit dem Ziel angewandt, eine Risikoreduktion hinsichtlich erneuter Stenosen innerhalb des einge-

brachten Stents zu erreichen. Aus der Betrachtung der Ergebnisse aus Abschnitt 4.4.4 lässt sich schlussfolgern, dass In-Stent Stenosen auch bei Anwendung des modifizierten PTAS-Verfahrens in Jena auftraten. In 47,6% der angiographischen Nachkontrollen konnten Einengungen mit einem Stenosegrad über 50% innerhalb des einliegenden Stents detektiert werden. Die errechnete Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer In-Stent Restenose lag innerhalb von 30 Tagen nach Intervention bei 4,8%, nach 3 Monaten bei 14,6%, nach einem halben Jahr bei 37,4% und stieg bis auf 79,1% innerhalb eines Zeitraums von 18 Monaten. Die für ein Intervall von 6 Monaten detektierte Rate an In-Stent Restenosen ist mit den Ergebnissen aus anderen Untersuchungen vergleichbar. Dies soll im Literaturvergleich im Folgenden dargestellt werden.

Es gibt zahlreiche Berichte zum Auftreten von In-Stent Restenosen bei PTAS, in denen unterschiedliche ISR-Raten genannt wurden (Wojak et al. 2006, Levy et al. 2007, Turk et al. 2008, Kallmes und Cloft 2008). In einem Artikel wurde beschrieben, dass bei Durchführung einer alleinigen intrakraniellen Ballon-Angioplastie eine niedrige Rezidivstenoserate erzielt werden konnte, wodurch sich die Frage stellt, inwiefern sich ein zusätzlicher Nutzen durch PTAS ergibt (Marks et al. 2005).

Jedoch konnte andererseits in einer Single-Center-Studie zum Einsatz des Wingspan™ Stents nachgewiesen werden, dass innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraumes von 6 Monaten keine Rezidivstenosen auftraten. Hierzu muss einschränkend erwähnt werden, dass nur 61% der behandelten Patienten zur Follow-up-Untersuchung erschienen und keine weitere Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt geplant wurde (Guo et al. 2011).

Ein vorliegender systematischer Review zu intrakraniellen Stent-gestützten Angioplastien zeigte, dass Rezidivstenosen mit Stenosegraden über 50% signifikant häufiger nach dem Gebrauch von selbst-expandiblen Stents (17,4% in einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 5,4 Monaten) gegenüber der Anwendung von Ballon-expandiblen Stents (13,8% in einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 8,7 Monaten) auftraten (Gröschel et al. 2009).

In der SSYLVIA Studie zeigte sich innerhalb von 6 Monaten nach Intervention in 32,4% der behandelten intrakraniellen Arterien eine In-Stent Stenose von über 50% Stenosegrad (SSYLVIA 2004). Dies ist ein mit den Ergebnissen aus Jena vergleichbarer Wert, auch wenn jeweils unterschiedliche Typen von Stents zur Anwendung kamen.

Eine prospektive Studie mit einer Fallzahl von 84 Interventionen mit PTAS unter Anwendung des Wingspan™ Stents untersuchte die Häufigkeit des Auftretens von ISR und beschrieb eine Rate von 29,7% an In-Stent Restenosen innerhalb der Patientengruppe bei einem durchschnittlichen Nachuntersuchungszeitraum von 6 Monaten. Hiervon waren 76% asymptomatisch geblieben. Aber es wurden auch neue neurologische Symptome berichtet, die erneute

Maßnahmen zur Revaskularisation inklusive neuerlicher PTAS notwendig machten. Ebenfalls wurden in 4 Fällen komplette thrombotische Stentverschlüsse detektiert. Auch zeigte sich in der Untersuchung eine höhere Anzahl an ISR im vorderen (42%) gegenüber dem hinteren (13%) Stromgebiet (Levy et al. 2007). Auch im Vergleich mit dieser Untersuchung zeigte sich die in dieser Arbeit beschriebene ISR-Rate in ähnlicher Höhe. In Übereinstimmung mit dieser Untersuchung befanden sich auch in der hier vorliegenden Untersuchung 60% der ISR im anterioren Stromgebiet und nur 40% im vertebro-basilären Stromgebiet.

Insgesamt bleibt zu vermuten, dass in den oben zitierten Quellen bei längeren post-interventionellen Nachuntersuchungszeiträumen vermutlich eine höhere Anzahl an In-Stent Restenosen detektiert worden wäre. Die Ergebnisse der hier vorgestellten Untersuchungen können ein Hinweis dafür sein, dass „open-cell stents“, wie der Wingspan™ Stent, möglicherweise einen ungünstigen Einfluss auf intimale Proliferationsprozesse ausüben und eventuell ein erhöhtes thrombogenes Risikopotential besitzen, was unter bestimmten Voraussetzungen zur Entstehung von In-Stent Restenosen beitragen könnte. Wie bereits im Abschnitt 5.3 erwähnt, wurden speziell in den proximalen Stentanteilen In-Stent Restenosen detektiert, was möglicherweise in Verbindung zu dem Design des Stents zu sehen ist. Weiterhin erwies es sich als problematisch, wenn der Wingspan™ Stent innerhalb eines Plaqueareals endete, da sich hier eine Prädispositionsstelle für neue Stenosen ergab. Auch kann der Verdacht geäußert werden, dass die hohe Radialkraft des Stents einen ungünstigen Einfluss auf die Entwicklung von Rezidivstenosen hat. Zur Klärung dieser Sachverhalte wären Untersuchungen anhand von Flussmodellen sinnvoll. Diese könnten dazu beitragen, die Prozesse, die zur Plaqueentstehung bzw. zur neointimalen Hyperplasie im Stentlumen führen, näher zu charakterisieren.

Eine prospektive Multi-Center-Studie zur Klassifikation von ISR nach Behandlung mit dem Wingspan™ Stent-System beschrieb die folgenden typischen Charakteristika beim Auftreten von In-Stent Rezidivstenosen bei diesem Stenttyp. Hierbei wurde eine ISR definiert als eine Stenose von mehr als 50% Stenosegrad und mit einem Verlust von mindestens 20% des Gefäßlumens. Typischerweise trat die ISR als fokale Läsion im Lumen des Stents auf. In über der Hälfte der Fälle mit ISR war die neue Stenose hinsichtlich des Stenosegrades und der Länge der Stenose ausgeprägter als die ursprünglich behandelte Gefäßeinengung. Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer schwereren postprozeduralen ISR bestand für das C6-Segment der ACI und die ACM. Insgesamt zeigte sich in der Kontrollbildgebung innerhalb eines Nachuntersuchungszeitraumes von 3-15,5 Monaten bei 127 interventionell therapierten Gefäßstenosen in 28,3% der Fälle eine ISR und bei 3,9% ein vollständiger Stentverschluss (Albuquerque et al. 2008).

Es ist möglich, dass noch weitere Faktoren Einfluss auf die Entwicklung einer ISR nehmen könnten. So fand eine Analyse zu Einflussfaktoren auf ISR bei Anwendung des Wingspan™ Stent-Systems Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer ISR und dem Alter der behandelten Patienten. So zeigte sich, dass eine ISR häufiger im vorderen Stromgebiet, speziell im supraclinoidalen ACI-Segment (C6), bei Patienten mit einem Alter ≤ 55 Jahren auftrat. Eine ISR im C6-Segment erwies sich häufiger symptomatisch als in anderen Gefäßabschnitten. Diese Ergebnisse können in Verbindung mit der erhöhten Prävalenzrate dieser Patientengruppe für intrakranielle Stenosen im vorderen Stromgebiet stehen (Turk et al. 2008). Auch sollte Berücksichtigung finden, dass bei einem Versagen der medikamentösen Sekundärprophylaxe zur Thrombozytenaggregationshemmung nach erfolgter PTAS, bspw. bei mangelnder Compliance des Patienten, ein zusätzlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von In-Stent Stenosen bestehen kann. Ebenso konnte anhand der vorliegenden Daten festgestellt werden, dass es möglicherweise sowohl Vulnerabilitätseinflüsse als auch protektive Faktoren hinsichtlich der Entstehung von In-Stent Restenosen zu geben scheint. So zeigte sich ein Trend dahingehend, dass in Fällen mit einem mittleren BMI von 30kg/m^2 seltener In-Stent Restenosen detektiert wurden ($p=0,079$). Es ist vorstellbar, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidivstenosen durchaus von bestehenden Vorerkrankungen und Gefäßrisikofaktoren mitbeeinflusst wird.

5.6 Akute Schlaganfallbehandlung mittels PTAS als Einsatzgebiet des Wingspan™ Stents?

Innerhalb dieser Untersuchung fanden auch neben der sekundärprophylaktischen Behandlung von intrakraniellen Stenosen Interventionen bei Auftreten von akuten intrakraniellen Gefäßverschlüssen zu einem Anteil von 39,2% statt. 70% der Verschlüsse lagen im anterioren Stromgebiet. Wie in Abschnitt 4.4.2 beschrieben wurde, konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von peri- und postprozeduralen Infarktereignissen und dem Vorliegen von akuten Gefäßverschlüssen gezeigt werden. Insgesamt traten bei 41,2% der behandelten Fälle mit akuten Gefäßverschlüssen periprozedurale Infarkte und bei 11,8% neue Infarktereignisse nach Entlassung aus der stationären Behandlung auf.

Hinsichtlich des Therapieerfolges einer PTAS bei akuten Schlaganfällen lassen sich in der Fachliteratur unterschiedliche Angaben finden. Eine Studie setzte den selbst-expandierbaren Stent Cordis Enterprise™ mit dem Ziel einer Gefäßrekanalisation bei der Behandlung von 6 Fällen mit akuten thrombembolischen Verschlüssen der zerebralen Gefäße des vorderen Stromgebietes ein. Hierbei kamen, neben der systemischen und lokalen Thrombolyse, mechanische Thrombektomieverfahren sowie die PTAS zur Anwendung. Der mittlere NIHSS-Wert

vor Behandlung lag bei 14 und das mittlere Alter der behandelten Patienten bei 57 Jahren. Die Stentimplantation konnte in allen Fällen erfolgreich durchgeführt werden. Es konnten keine periprozeduralen Komplikationen oder distalen Embolisationsereignisse während der Prozeduren festgestellt werden. Ein Patient entwickelte nach der Intervention eine symptomatische intrazerebrale Blutung und 2 Patienten benötigten eine dekompressive Kraniektomie. Der mittlere NIHSS-Wert nach Intervention betrug 10. Jedoch zeigte sich nur bei einem Patienten eine komplette Genesung nach 3 Monaten. Daraus wurde abgeleitet, dass dieses interventionelle Vorgehen zwar eine gute Methode zur Wiedereröffnung eines verschlossenen intrakraniellen Gefäßes darstellt, jedoch dennoch ein hoher Anteil an ungünstigen Verläufen besteht. Auch wurde die aufgetretene Blutungskomplikation in Verbindung mit der nach einer Stent-Applikation bestehenden Notwendigkeit der Thrombozytenaggregationshemmung gesehen, was gleichwohl ein erhöhtes Blutungsrisiko bedingen kann (Kulcsar et al. 2010).

In der ersten prospektiven Studie zum Einsatz der Stent-gestützten Rekanalisation mit dem Namen SARIS (Stent-Assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke) konnte bei 20 Patienten mit akuten ischämischen Schlaganfällen eine erfolgreiche Rekanalisation erzielt werden. Das mittlere Alter zur Intervention betrug 63 Jahre und der präinterventionelle NIHSS-Wert lag bei 14. In 5% der Fälle traten symptomatische und bei 10% asymptomatische intrakranielle Blutungen nach der Intervention auf. In der Nachuntersuchung nach einem Monat erzielten 60% der Patienten einen mRS-Score-Wert ≤ 3 und immerhin 45% einen mRS-Wert ≤ 1 (Levy et al. 2009).

Auch wenn diese Studienergebnisse ein positives Bild vom Einsatz der PTAS bei der Akutrekanalisation intrakranieller Gefäßokklusionen zeichnen, so wird in Expertenkreisen der Einsatz der PTAS bei diesem Krankheitsbild dennoch als problematisch eingeschätzt. Zwar ermöglicht der Einsatz von selbst-expandierbaren Stents, dass das Thrombusmaterial durch den Stent gegen die Gefäßwand gepresst wird, was das Gefäßlumen wiedereröffnen kann, aber der thrombogene Clot kann nicht komplett aus dem Gefäß entfernt werden. Dies kann ein erhöhtes Risiko von frühen Rethrombosen bedingen. Weiterhin ist auch als generelles Risiko das Auftreten einer ISR nach einer intrakraniellen Stent-Applikation zu berücksichtigen. Auch wird in der Nachbehandlung nach PTAS eine permanente konsequente medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung notwendig.

Prinzipiell wird kritisch diskutiert, inwiefern Indikationseinschränkungen bei der Anwendung der interventionellen lokalen Rekanalisationstechniken bei akuten ischämischen Schlaganfällen hinsichtlich der Auswahl des Patientenkontingents sinnvoll sind, um die Patienten zu selektionieren, die am ehesten von einem solchen Verfahren profitieren können. Dieser Frage widmete sich die nachfolgend vorgestellte Analyse, die den Einsatz von verschiedenen

intraarteriellen Therapietechniken und deren Benefit bei akuten Schlaganfällen des vorderen Stromgebietes zwischen Patienten unterschiedlicher Altersgruppen ≥ 80 Jahren bzw. < 80 Jahren miteinander verglich. Zwischen beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die postprozeduralen NIHSS-Werte, den Rekanalisationserfolg, die periprozedurale intrakranielle Blutungsrate oder die 3-Monats-Mortalitätsrate. Es zeigte sich aber, dass Patienten ab dem 80. Lebensjahr seltener ein gutes klinisch-funktionelles 3-Monats-Outcome erreichten. Aus diesen Daten wurde die Empfehlung abgeleitet, speziell bei Patienten im hohen Lebensalter über 80 Jahren die Chancen und Risiken einer interventionellen Behandlung im Einzelfall abzuwägen (Johnson et al. 2014). Auch in der hier vorliegenden Untersuchung zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen einem höheren Alter der Patienten zum Interventionszeitpunkt und höheren Werten in den Outcome-Scores NIHSS und mRS zum Entlassungszeitpunkt.

Daraus lässt sich zusammenfassend schlussfolgern, dass auch der Einsatz des Wingspan™ Stents bei der PTAS von akuten Gefäßokklusionen nicht generell als definitive Therapieoption befürwortet werden kann, zumal es zahlreiche fortschrittliche Neuentwicklungen im Bereich der interventionellen Gefäßrekanalisation gibt.

Eine derartige Neuentwicklung stellt das Solitaire™ FR Revaskularisations-Device dar. Im Unterschied zu anderen Stent-Devices verbleibt der Solitaire™ Stent nicht permanent in dem wiedereröffneten Gefäß, sondern kann nach der Rekanalisationsprozedur wieder vollständig entfernt werden. Diese Neuentwicklung vereint die Vorteile einer schnellen Wiederherstellung des Blutflusses sowie einer mechanischen Thrombektomie, wobei noch weiterführende Studien zur besseren Beurteilung des Benefits durch diese neue Therapietechnik notwendig sind (Papanagiotou et al. 2010).

5.7 Analyse verschiedener Einflussfaktoren auf die Auswertungsergebnisse inklusive kritischer Betrachtung der Methodik

Im Folgenden sollen mögliche Fehlerquellen und Limitationen in der Betrachtung der vorliegenden Untersuchungen besprochen werden, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnten.

Am bedeutsamsten erscheint, dass aufgrund der retrospektiven Datenerfassung die Analyseergebnisse verfälscht sein können. So kann durch fehlende Daten die Aussagekraft der Untersuchung eingeschränkt sein. In den entsprechenden Abschnitten wurde versucht, diesen fehlenden Werten Rechnung zu tragen, indem auch der Anteil der fehlenden Werte, im Text oftmals als „Anzahl unbekannter Werte“ bezeichnet, erwähnt wurde.

Auch besteht eine weitere Quelle für Verfälschungen der Untersuchungsergebnisse darin, dass die Parameter zu den verwendeten Outcome-Scores, der NIHSS und der mRS, retrospektiv anhand der vorhandenen Untersuchungsbefunde ermittelt wurden. Diesbezüglich kann auch eine fehlerhafte Dokumentation, inklusive dem Fehlen von relevanten Befunddaten wie Angaben zu postinterventionell aufgetretenen klinischen Symptomen, nicht ausgeschlossen werden. Auch könnten bei der retrospektiven Übertragung der Untersuchungsbefunde in ein standardisiertes Assessment systematische Verzerrungen aufgetreten sein, da diese Einschätzung nicht verblindet, aber nach bestem Wissen und Gewissen geschah. Selbstverständlich ist ein derartiges retrospektives Vorgehen nicht gleichzusetzen mit der Güte einer Einschätzung der Score-Werte direkt durch den klinischen Diagnostiker. So könnte es auch aufgrund mangelnder neurologischer Fachkompetenz zu einer fehlerhaften Einschätzung des Schweregrades der Symptomatik gekommen sein. Diese Methode der retrospektiven Einordnung der neurologischen Defizite in die beiden Score-Systeme wurde trotz der vorhandenen Einschränkungen gewählt, um Aussagen bezüglich des Outcomes der Patienten nach PTAS treffen zu können.

In Bezug auf die Ausmessung der prä- und postinterventionellen Stenosegrade anhand der gespeicherten DSA-Bilder könnte es zu Ungenauigkeiten innerhalb der Messungen gekommen sein. Durch ungenaue Messwerte ist es möglich, dass es zu einer Über- bzw. Unterschätzung der intrakraniellen Stenosegrade kam. Da auch diese Messungen allein durch die Autorin dieser Arbeit durchgeführt wurden, kann es auch hier zu Verzerrungen und damit zu einer Beeinträchtigung der Objektivität gekommen sein.

Die Beurteilung und Auswertung der bildgebenden Befunde aus cCT, cMRT und DSA hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen im Sinne von intrakraniellen Blutungsereignissen sowie Schlaganfällen erfolgte gemeinsam mit Fachärzten der Sektion für Neuroradiologie am Universitätsklinikum Jena. Hierdurch sollte das Risiko, relevante Befunde zu übersehen oder fehlerhaft zu interpretieren, minimiert werden.

Die mit 45 Interventionen geringe Fallzahl kann als weiterer einschränkender Punkt genannt werden. So erlaubt diese kleine Stichprobe keine Ableitung von allgemeingültigen Aussagen zur intrakraniellen PTAS.

Ebenso problematisch kann die Heterogenität der Zusammensetzung der betrachteten Patientengruppe gewertet werden. Da neben Fällen mit subakuter sekundärprophylaktischer PTAS auch Fälle mit akuten Gefäßverschlüssen in die gemeinsame Auswertung eingeschlossen wurden, ist auch der direkte Vergleich zu anderen Studien aufgrund der mangelnden Indikationshomogenität erschwert. So kann die Einbeziehung von Einzelfällen mit akuten Basilarverschlüssen, in denen eine notfallmäßige PTAS zur Rekanalisation erfolgte, auch eine Verzerrung des Gesamtoutcomes hin zu einem ungünstigen Verlauf zur Folge haben. Speziell bei

Basilarisverschlüssen besteht meist bereits vor Diagnosestellung ein schlechter Initialzustand vor Intervention. Auch gehen akute Basilarisverschlüsse insgesamt mit einer ungünstigen Prognose hinsichtlich des klinischen Outcomes einher.

Bezüglich der eingesetzten Methode der DSA zur Nachuntersuchung und Detektion von In-Stent Restenosen gilt es zu bemerken, dass aktuelle Studien neben der Durchführung einer invasiven DSA auch die Durchführung von modifizierten cCT-Verfahren als praktikabel einschätzen (Psychogios et al. 2010). Derartigen Methoden sollte nach Bestätigung ihrer Zuverlässigkeit in der Diagnosestellung ein Vorzug eingeräumt werden, wenn dadurch das Risiko für den Patienten, Komplikationen durch die diagnostische Maßnahme zu erleiden, gesenkt werden kann.

Auch kann hinsichtlich der Methodik kritisiert werden, dass Patienten mit TIA in die Behandlung mit PTAS eingeschlossen wurden, wobei hier berücksichtigt werden sollte, dass es sich bei den Patientenfällen immer um individuelle Entscheidungen unter Berücksichtigung der bisherigen Krankengeschichte handelte und keine Therapien zum Ziel einer besseren Datenanalyse erfolgten.

Prinzipiell kann auch die Differenzierung zwischen den Begriffen TIA und Schlaganfall bei den zur Intervention führenden symptomatischen Ereignissen kritisiert werden. Denn diese klassische Unterscheidung zwischen beiden Begriffen gilt in Fachkreisen als überholt. So wird auch in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie nur noch der Begriff „ischämischer Schlaganfall“ für alle Formen der akuten fokalen zerebralen Mangel durchblutung verwendet, da die Untergliederung von Schlaganfällen hinsichtlich der Symptombdauer zugunsten einer eher pathophysiologischen Einteilung verlassen werden sollte. In der hier vorliegenden Arbeit wurden jedoch die beiden Begrifflichkeiten genutzt, um so eine Unterscheidung zwischen einer vorübergehenden neurologischen Symptomatik ohne mit diagnostischen Methoden nachweisbarer Hirngewebschädigung, was dann als TIA bezeichnet wurde, und einem manifesten Schlaganfall mit in der Bildgebung nachweisbarem Hirnsubstanzverlust zu ermöglichen.

In Bezug auf die in Jena praktizierte Methode muss auch diskutiert werden, dass die Interventionen von verschiedenen Behandlern mit unterschiedlichem Erfahrungsstand hinsichtlich angiographischer Techniken durchgeführt wurden. So könnten der technische Erfolg und auch die Häufigkeit des Auftretens von periprozeduralen Komplikationen durchaus in Abhängigkeit zur Erfahrung des therapeutisch tätigen Neuroradiologen gesehen werden. Dass hinsichtlich der PTAS eine Lernkurve hin zu optimaleren Interventionsverläufen bei häufigerer Anwendungspraxis besteht, konnte auch in Studien belegt werden (Yu et al. 2014).

5.8 Das Ende der intrakraniellen Stenttherapie? Was bringt die Zukunft?

Die kontroverse Debatte bezüglich der Sicherheit und Effektivität der intrakraniellen Stenttherapie nach Veröffentlichung von SAMMPRIS und VISSIT griffen zahlreiche wissenschaftliche Autoren in ihren Artikeln auf. So stellte Okada in seiner Darstellung von Ergebnissen aus der Anwendung der PTA bei symptomatischen MCA-Stenosen die provokante Frage: „Warum nicht zurückkehren zur Praxis der alleinigen Ballon-Angioplastie?“ Dies belegte er mit erfolgversprechenden Resultaten zum Einsatz der alleinigen PTA mit einer kombinierten Schlaganfall- und Todesrate von 9,4% in einem Zeitraum von 30-365 Tagen nach Intervention und dem Auftreten von Rezidivstenosen in 26,9% der Fälle, die aber allesamt asymptomatisch blieben. Er schloss daraus, dass eine PTA ohne Stent-Applikation eine sichere und effektive Methode zur Behandlung symptomatischer MCA-Stenosen bei Patienten sei, die sich gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie als refraktär erwiesen hätten (Okada et al. 2015). In die gleiche Richtung orientiert sich eine andere Veröffentlichung, die ebenfalls die PTA als zukunftsweisende Option in der Behandlung symptomatischer intrakranieller Stenosen mit einem Stenosegrad $\geq 70\%$ betrachtete. In dieser Untersuchung wurde versucht, durch die Methode der submaximalen Ballondilatation das periprozedurale Komplikationsrisiko zu reduzieren. Durch eine submaximale PTA, d.h. unter Nutzung eines Ballon-Katheters in einem Größenbereich von 50-70% des gesunden Gefäßdiameters, sollte das Risiko für periprozedurale Thrombembolien, Gefäßperforationen und Blutungen infolge der Reperfusion begrenzt werden. In der Studie zeigten sich keine neuen ischämischen Schlaganfälle innerhalb der ersten 30 Tage nach PTA und nur bei einem Patienten trat eine symptomatische Rezidivstenose auf, die zu einem ischämischen Schlaganfallereignis innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes von einem Jahr nach Intervention führte (Dumont et al. 2015).

Weitere Therapieansätze könnten in der Verwendung von sogenannten „coated balloons“, auch als „drug-eluting balloons“ bezeichnet, liegen. Diese wurden bereits zur intrakraniellen PTA genutzt (Vajda et al. 2011). Auch wurden sie bereits zur Vordilatation vor Applikation eines selbst-expandierbaren Stents genutzt, um die IRS-Rate zu minimieren (Vajda et al. 2013). So kann spekuliert werden, ob sich bessere Ergebnisse hinsichtlich des Auftretens von ISR nach PTAS mit Wingspan™ Stents erzielen ließen, wenn die in Jena praktizierte Methode der Stentnachdilatation bei großem Grad an verbleibender Residualstenose mit einem „coated balloon“ erfolgen würde. Diesbezüglich kann jedoch einschränkend hinzugefügt werden, dass die aktuell im Handel verfügbaren „coated balloons“ sehr rigide sind und vermutlich eine komplikationsarme Passage des einliegenden Stents mit einem solchen Ballon-Katheter nicht möglich ist.

Weiteres Augenmerk richtete sich auf die praktizierte interventionelle Technik der PTAS. So betonte auch der Neuroradiologe Prof. Dr. Jens Fiehler in einem Interview, dass „die Bedeutung der Technik nicht zu unterschätzen sei“ und „intrakranielles Stenting nicht gleich intrakranielles Stenting sei“. Er geht davon aus, dass die optimale Technik bei der endovaskulären Behandlung intrakranieller Stenosen aktuell noch nicht gefunden wurde. Diesbezüglich schätze er als problematisch ein, dass sich die Herstellerfirmen der Devices auch zunehmend von der Weiterentwicklung der Produkte zur endovaskulären Therapie abgewandt hätten, wozu negative Presse und auch der geringe Marktanteil durch das hochselektionierte Patientenkontingent beigetragen hätten. Dennoch hält der Neuroradiologe weitere Forschung im Bereich der intrakraniellen Stenttherapie für vielversprechend. Auch beteilige er sich an einer Neuentwicklung eines Stent-Systems mit dem Namen Neurospeed® der Firma Acandis, das in Pforzheim produziert werden soll und bei dem es möglich sein wird, den Stent innerhalb des Ballon-Katheters durchzuziehen, was eine zusätzliche Prozedur bei der PTAS einsparen könnte (Medscape 2015). Die klinischen Ergebnisse derartiger Optimierungen der PTAS-Technik bleiben mit Spannung abzuwarten.

Inwieweit der Einsatz von sogenannten „drug-eluting stents“, d.h. Stent-Devices mit einer medikamentösen Beschichtung mit Substanzen, die bspw. wie Sirolimus das Endothelwachstum verlangsamen, eine echte Therapiealternative mit besserem Benefit nach PTAS bietet, ist fragwürdig. Auch stellt der Einsatz von im Körper abbaubaren Stents bspw. aus Magnesium im intrakraniellen Gefäßsystem keine Therapiealternative dar, da diese aktuell noch zu dick und unflexibel sind.

Nach Veröffentlichung der ungünstigen Verläufe beim Einsatz des Wingspan™ Stent-Systems zog auch die neue Herstellerfirma des Stents, Stryker Neurovascular, Konsequenzen und initiierte die von ihr gesponserte „Post Market Surveillance Study of the Wingspan™ Stent-System (WEAVE)“. Ziel der Studie, die im Dezember 2013 gestartet wurde und bis Juli 2019 abgeschlossen sein soll, ist die Evaluation der Schlaganfall- und Todesraten von Patienten innerhalb von 72 Stunden nach Behandlung mit dem Wingspan™ Stent gemäß der Anwendungsindikationen.

Als weitere Auswirkung der zum aktuellen Zeitpunkt vorliegenden Studien kann genannt werden, dass die medikamentöse sekundärprophylaktische Behandlung mit Wirkstoffen, die eine Thrombozytenaggregation einschränken und somit dazu beitragen soll, thrombembolische Ereignisse bei bereits eingengten intrakraniellen Gefäßen zu verhindern, einen bedeutenderen Stellenwert gegenüber den interventionellen Techniken einnehmen wird.

Auch bei der in Jena behandelten Patientengruppe ließen sich Defizite in dem medikamentösen Behandlungsmanagement aufzeigen. So erhielten gerade einmal 45% der Patienten bereits

vor Aufnahme in die Klinik eine sekundärprophylaktische Behandlung mit ASS und hinsichtlich der Gabe von Clopidogrel lag die Zahl mit 7,32% noch niedriger. Hieraus kann abgeleitet werden, dass den medikamentösen Therapieoptionen mehr Beachtung geschenkt werden sollte, um Patienten mit hohem Risikoprofil für zerebrovaskuläre Ereignisse optimal zu behandeln. Sinnvoll erscheint es, weitere Untersuchungen dahingehend durchzuführen, welche Faktoren ein vermindertes Ansprechen auf eine derartige medikamentöse Behandlungsstrategie bedingen. So erfolgten bereits Analysen zum medikamentösen Interaktionspotenzial bei der Einnahme von Protonenpumpenhemmern in Kombination mit Clopidogrel (Juurlink et al. 2009, Siller-Matula et al. 2009). Diese zeigten eine klinisch relevante Beeinträchtigung der Schutzwirkung hinsichtlich thrombembolischer kardiovaskulärer Ereignisse durch das Medikament, das zur Hemmung der Säureproduktion im Magen eingesetzt wurde. Jedoch konnte noch keine abschließende Beurteilung gegeben werden, da es an prospektiven Studienergebnissen mangelte. Auch in Deutschland erfolgte bereits eine Informationsmitteilung bezüglich des ungünstigen Interaktionspotentials zwischen Clopidogrel und Protonenpumpeninhibitoren an die therapeutisch tätigen Kliniker über Rote-Hand-Briefe des Bundesinstituts für Arzneimittel- und Medizinprodukte. Ein weiterer ungünstiger Faktor, der auf die Wirksamkeit des Clopidogrels Einfluss nimmt, scheint ein hoher BMI der behandelten Patienten zu sein. Dies wurde in einem Artikel postuliert, der eine suboptimale Antwort auf die Einnahme von Clopidogrel bei Patienten mit höherem Körpergewicht und BMI-Wert belegte und eine Dosisanpassung bei diesem Patientenkontingent empfahl (Drazin et al. 2011).

In einem Artikel aus dem Jahr 2014 widmete sich ein Autor einer zusammenfassenden Betrachtung der „Intrakraniellen Stenttherapie - früher, heute und zukünftig“ (Zhao et al. 2014). In diesem Text stellte er die chronologische Entwicklung der zur intrakraniellen Anwendung verfügbaren Stents vor, die bei der Behandlung von zerebrovaskulären Gefäßpathologien eingesetzt wurden und werden. So sind aktuell Ballon-expandierbare Stents, selbst-expandierbare open-cell Stents, selbst-expandierbare close-cell Stents und flow-diverting Stents auf dem Markt erhältlich. Als Grenzen der intrakraniellen PTAS nannte er durch diese Technik verursachte Komplikationen wie die Stentmigration, die Bildung von Thrombembolien, die möglichen periprozeduralen Gefäßschädigungen, das Problem der ISR und des Risikos von Folgeschäden aufgrund der Entwicklung eines Hyperperfusionssyndroms nach Intervention. Der Autor betonte die Notwendigkeit der Weiterentwicklung von intrakraniellen Stents hinsichtlich einer Optimierung des Einflusses der Stents auf die in situ stattfindenden Endothelialisierungsprozesse, einer kontrollierbaren Expandibilität der Stents sowie einer besseren Anpassung des Stentdesigns an die im Gefäß herrschende Hämodynamik. Ebenso forderte er dazu auf, die Forschung zu biokompatiblen Materialien, biofunktionalen magnetischen Nanoteil-

chen und den gesamten Bereich der Nanotechnologie weiter voranzutreiben. Auch sah er Potenzial in der Weiterentwicklung der sogenannten „endothelial progenitor cell capture technique“, bei der stainless-steel Stents mit Faktoren beschichtet werden, die eine raschere Endothelialisierung des Stents mit funktionellem Endothel bewirken und damit das ISR-Risiko sowie restenotische Prozesse reduzieren sollen. Diesbezüglich wurde bereits eine Studie mit kardiologischen Stents durchgeführt, die eine Beschichtung mit Antikörpern gegen CD34 trugen (Aoki et al. 2005).

Somit sollte in Bezug auf den zukünftigen Stellenwert der intrakraniellen Stenttherapie der Schlussfolgerung des Neurointerventionalisten Chimowitz gefolgt werden, der seine wissenschaftlichen Kollegen aufforderte: „Back to the drawing board“ (Chimowitz und Derdeyn 2015). Das heißt, es sollten das Einsatzgebiet der Technik der PTAS neu überdacht und die Notwendigkeit von Modifikationen in den Interventionsabläufen ebenso wie die Notwendigkeit von Anpassungen im Design der bisher verwendeten Devices kritisch besprochen werden.

6 Schlussfolgerungen

Aus therapeutischer Sicht stellt die Diagnose einer symptomatischen über 70%-igen intrakraniellen Stenose aktuell, gerade unter Berücksichtigung der veröffentlichten Ergebnisse aus den Studien SAMMPRIS und VISSIT, eine Herausforderung an den behandelnden Arzt dar, denn es gilt, ein auf den individuellen Patientenfall optimal zugeschnittenes Therapiekonzept zu entwickeln. Dabei gilt es, die verschiedenen verfügbaren therapeutischen Optionen hinsichtlich des Benefits und möglichen Schadenspotentials auf das Outcome des Patienten gegeneinander abzuwägen. Hierbei können interdisziplinäre Gefäßkonferenzen, wie sie auch am UKJ praktiziert wurden, zur Entscheidungsfindung hinsichtlich der sinnvollsten Therapieoption für den Patienten nutzbringend eingesetzt werden.

An erster Stelle der verfügbaren Therapieoptionen muss die Notwendigkeit der Durchführung einer wirksamen medikamentösen Sekundärprophylaxe stehen, bevor alternative interventionelle Verfahren in Erwägung gezogen werden. Hierbei ist auch die Off-label-Nutzung einer dualen, die Thrombozytenaggregation hemmenden, Medikation nach US-amerikanischem Vorbild mit einer täglichen Einnahme von ASS und Clopidogrel in Erwägung zu ziehen. Auch sollte der Behandlung von individuellen Risikofaktoren zur Prophylaxe zerebrovaskulärer Ereignisse, wie in Abschnitt 1.4.2 beschrieben, gerade im Hinblick auf die Resultate der SAMMPRIS Studie ein bedeutender Stellenwert beigemessen werden. Studienergebnisse belegen den Nutzen einer solchen frühzeitigen Modifikation von Risikofaktoren, da nachweisbar seltener erneute vaskuläre Ereignisse auftraten, wenn neben einer medikamentösen dualen Thrombozytenaggregationshemmung auch ein Management von kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie etc. praktiziert wurde (Nahab et al. 2013). Es sollte erst nach dem Ausschöpfen aller medikamentösen Optionen und bei dem Auftreten von wiederholten symptomatischen Ereignissen eine Indikation zur PTAS, gemäß den Herstellervorgaben des zur Anwendung geplanten Devices sowie in Entsprechung zu den von der FDA geforderten einzuhaltenden Kriterien, gestellt werden. Nur bei individuellen Heilversuchen sollte in Einzelfallentscheidungen von diesen Empfehlungen abgewichen werden.

Da der Wingspan™ Stent in der Neuroradiologie in Jena in einem breiten Indikationsspektrum zur Anwendung kam, ist der Vergleich mit anderen, rein auf Sekundärprophylaxe angelegten Untersuchungen nur eingeschränkt möglich. Jedoch konnte ein insgesamt erhöhtes Schlaganfallrisiko infolge der PTAS nachgewiesen werden. In Zusammenschau der Evaluationsergebnisse lässt sich für die Anwendung von Wingspan™ Stents die Einschätzung geben, dass dieses spezielle Device nur bei einem Hochrisikoklientel mit rezidivierenden symptomatischen intrakraniellen Stenosen zum Einsatz kommen sollte, wenn es unter bestehender

suffizienter Thrombozytenaggregationshemmung zum wiederholten Auftreten von Schlaganfällen im korrespondierenden Gefäßareal, einer Stenoseprogredienz oder einer Symptomaggravation gekommen ist. Auch sollten bestimmte Voraussetzungen an den Stenteinsatz geknüpft werden, da sich auch aus den retrospektiven Ergebnissen in Übereinstimmung mit den Nutzerempfehlungen der FDA schließen ließ, dass sowohl ein zu früher Gebrauch des Stents nach letztem symptomatischem Ereignis als auch das Vorliegen eines hohen funktionellen Beeinträchtigungsniveaus vor PTAS mit ungünstigen Verläufen im Outcome der Patienten verbunden waren. Unabdingbar bleibt im Hinblick auf die beschriebenen Probleme mit dem Wingspan™ Stent die Evaluation von alternativen neuen Devices, wie medikamentenbeschichteten Stents, mit dem Ziel der langfristigen Senkung des Risikos von Rezidivstenosen und technischen Komplikationen. Die Anwendungssicherheit der verfügbaren Stents sollte durch retrospektive und prospektive Analysen weiterhin überprüft werden. Wie in Abschnitt 5.6 näher erläutert wurde, sollte auch bei der Therapie von akuten intrakraniellen lebensbedrohlichen Gefäßverschlüssen die PTAS als Therapieoption erst nach der Prüfung anderer Behandlungsverfahren zur Anwendung kommen. Neben der sofortigen systemischen Lyse ist den interventionellen Verfahren zur Akutrekanalisation unter Verwendung speziell für diese Indikation entwickelter Devices der Vorzug gegenüber der PTAS zu geben.

Der Beantwortung der Frage, welche Risikofaktoren überhaupt zu einem erhöhten periprozeduralen Infarktverhalten bei PTAS beitragen könnten, widmete sich Abschnitt 5.4. Jedoch stellten auch andere Autoren fest, dass bezüglich der Patientencharakteristika, die zu einem ungünstigen Verlauf nach einer intrakraniellen Stenttherapie beitragen, noch weiterer Forschungsbedarf besteht. In einer multivariablen Analyse konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von negativen Endpunkten und einem vorliegenden Stenosegrad von 50-99% detektiert werden. Auch wurde der Hinweis gegeben, dass schwere zerebrovaskuläre Komplikationen nach PTAS möglicherweise assoziiert sind mit Stenosen im hinteren Stromgebiet und einer frühen Intervention nach dem zur PTAS qualifizierenden Symptomereignis (Nahab et al. 2009).

Beschlossen werden soll diese Arbeit mit dem folgenden Zitat von Karl Popper aus dem Werk "The Logic of Scientific Discovery" von 1934. Dieser Text soll die Notwendigkeit der wissenschaftlichen Überprüfung von therapeutischen Konzepten unterstreichen und wurde einer kritischen Betrachtung eines Neuroradiologen zum Forschungsgebiet der intrakraniellen Stenttherapie entnommen (Fiehler 2014). "The game of science is, in principle, without end. He who decides one day that scientific statements do not call for any further test, and that they can be regarded as finally verified, retires from the game... Those among us who are unwilling to expose their ideas to the hazard of refutation do not take part in the scientific game."

Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abou-Chebl A, Steinmetz H. 2012. Critique of "Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis" by Chimowitz et al in the new England Journal of Medicine. *Stroke*, 43 (2):616-620.
- Adams HP, Jr., Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. 1999. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*, 53 (1):126-131.
- Akins PT, Pilgram TK, Cross DT, 3rd, Moran CJ. 1998. Natural history of stenosis from intracranial atherosclerosis by serial angiography. *Stroke*, 29 (2):433-438.
- Albuquerque FC, Levy EI, Turk AS, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Pride GL, Jr., Purdy PD, Welch BG, Woo HH, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG, Fiorella DJ. 2008. Angiographic patterns of Wingspan in-stent restenosis. *Neurosurgery*, 63 (1):23-27; discussion 27-28.
- Alexander MD, Meyers PM, English JD, Stradford TR, Sung S, Smith WS, Halbach VV, Higashida RT, Dowd CF, Cooke DL, Hetts SW. 2014. Symptom differences and pretreatment asymptomatic interval affect outcomes of stenting for intracranial atherosclerotic disease. *AJNR American journal of neuroradiology*, 35 (6):1157-1162.
- Ammirati E, Moroni F, Norata GD, Magnoni M, Camici PG. 2015. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis. *Mediators of inflammation*, 2015:718329.
- Aoki J, Serruys PW, van Beusekom H, Ong ATL, McFadden EP, Sianos G, van der Giessen WJ, Regar E, de Feyter PJ, Davis HR, Rowland S, Kutryk MJB. 2005. Endothelial Progenitor Cell Capture by Stents Coated With Antibody Against CD34: The HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 45 (10):1574-1579.
- Arenillas JF, Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Gonzalez-Sanchez MA, Alvarez-Sabin J. 2001. Progression and clinical recurrence of symptomatic middle cerebral artery stenosis: a long-term follow-up transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke*, 32 (12):2898-2904.
- Bähr M, Frotscher M. 2009. *Neurologisch-topische Diagnostik*. Neunte Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 420-437.
- Baker AB, Iannone A. 1959. Cerebrovascular disease. I. The large arteries of the circle of Willis. *Neurology*, 9 (5):321-332.
- Bang JS, Oh CW, Jung C, Park SQ, Hwang KJ, Kang HS, Han MH, Lee SH, Chung YS, Kwon OK. 2010. Intracranial stent placement for recanalization of acute cerebrovascular occlusion in 32 patients. *AJNR Am J Neuroradiol*, 31 (7):1222-1225.
- Behrends JC. 2010. *Duale Reihe: Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 136-137.
- Benavente O, Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ, Barnett HJ, Meldrum H. 1991. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *The New England journal of medicine*, 325 (7):445.
- Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L. 1999. Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet*, 354 (9190):1594-1597.
- Bennett MR, Evan GI, Schwartz SM. 1995. Apoptosis of human vascular smooth muscle cells derived from normal vessels and coronary atherosclerotic plaques. *American Society for Clinical Investigation*, 95 (5):2266-2274.

- BIC: Lienerth C, Wallenhorst T, Volz S vom Brain Imaging Center. Zentrum für Bildgebung in den Neurowissenschaften. Website zuletzt aufgerufen am 11. Oktober 2015. <http://www.kgu.de/bic/Allgemein.html>.
- Bogousslavsky J, Barnett HJ, Fox AJ, Hachinski VC, Taylor W. 1986. Atherosclerotic disease of the middle cerebral artery. *Stroke*, 17 (6):1112-1120.
- Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MMH, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SCH, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP. 2007. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses - The Wingspan study. *Stroke*, 38 (5):1531-1537.
- Bouthillier A, van Loveren HR, Keller JT. 1996. Segments of the internal carotid artery: a new classification. *Neurosurgery*, 38 (3):425-432; discussion 432-433.
- BQS: Institut für Qualität und Patientensicherheit. Modifizierte Rankin-Skala zur Qualifizierung des neurologischen Defizits nach Schlaganfall. Website zuletzt aufgerufen am 11. Oktober 2015. http://www.bqs-outcome.de/2005/ergebnisse/leistungsbereiche/karotis/buaw/index_html/0006_Def_Modifizierte_Rankin-Skala_zur_Qualif.html.
- Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJ, Bal ET, Deneer VH, Harmsze AM, van der Heyden JA, Rensing BJ, Suttorp MJ, Hackeng CM, ten Berg JM. 2010. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 303 (8):754-t762.
- Britt PM, Heiserman JE, Snider RM, Shill HA, Bird CR, Wallace RC. 2000. Incidence of postangiographic abnormalities revealed by diffusion-weighted MR imaging. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 21 (1):55-59.
- Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB. 1986. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke*, 17 (4):648-655.
- CAPRIE. 1996. Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 348 (9038):1329.
- Caputo RP, Chafizadeh ER, Stoler RC, Lopez JJ, Cohen DJ, Kuntz RE, Carrozza JP, Jr., Baim DS. 1996. Stent jail: a minimum-security prison. *The American journal of cardiology*, 77 (14):1226-1229.
- Chaturvedi S, Turan TN, Lynn MJ, Kasner SE, Romano J, Cotsonis G, Frankel M, Chimowitz MI, Group WS. 2007. Risk factor status and vascular events in patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurology*, 69 (22):2063-2068.
- Chimowitz MI, Derdeyn CP. 2015. Endovascular therapy for atherosclerotic intracranial arterial stenosis: back to the drawing board. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 313 (12):1219-1220.
- Chimowitz MI, Lynn MJ, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis S, Derdeyn CP, Investigators S. 2011. Design of the stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 20 (4):357-368.
- Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, Brown MB, Levine SR, Silliman S, Pessin MS, Weichel E, Sila CA, Furlan AJ. 1995. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study. *Neurology*, 45 (8):1488-1493.
- Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Warfarin-Aspirin S. 2005. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *New England Journal of Medicine*, 352 (13):1305-1316.
- Cho L, Mukherjee D. 2006. Basic cerebral anatomy for the carotid interventionalist: the intracranial and extracranial vessels. *Catheterization and cardiovascular interventions*, 68 (1):104-111.

- Cohen DJ, Baim DS. 1999. Considerations in managing side branches "jailed" by coronary stenting: insights from in vitro studies. *Catheterization and cardiovascular interventions*, 48 (2):235-236.
- Connors JJr, Wojak JC. 1999. Percutaneous transluminal angioplasty for intracranial atherosclerotic lesions: evolution of technique and short-term results. *Journal of neurosurgery*, 91 (3):415-423.
- Craig DR, Meguro K, Watridge C, Robertson JT, Barnett HJ, Fox AJ. 1982. Intracranial internal carotid artery stenosis. *Stroke*, 13 (6):825-828.
- Crespi V, Braga M, Beretta S, Carolei A, Bignamini A, Sacco S. 2013. A practical definition of minor stroke. *Neurological sciences*, 34 (7):1083-1086.
- Deetjen P, Speckmann E-J, Hescheler J. 2005. *Physiologie*. Vierte Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 50-54.
- Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, Montgomery J, Nizam A, Lane BF, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL, Jr., Lynch JR, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ. 2014. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet*, 383 (9914):333-341.
- DGN: Enders M. von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Vaskuläre Erkrankungen. Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults. Website zuletzt aufgerufen am 11. Oktober 2015. http://www.dsg-info.de/images/stories/DSG/PDF/Leitlinien/LL_23_2012_sekundaer_prophylaxe_des_ischaemischen_insults.pdf.
- Diamond MC, Scheibel AB, Elson LM. 2003. *Neuroanatomie-MalAtlas*. Kapitel 9 Versorgungssysteme des Zentralnervensystems: Tafel 9-1, Tafel 9-2, Tafel 9-3. München: Arcis Verlag.
- Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. 1999. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends in Neurosciences*, 22 (9):391-397.
- Drazin D, Choulakian A, Nuno M, Kornbluth P, Alexander MJ. 2011. Body weight: a risk factor for subtherapeutic antithrombotic therapy in neurovascular stenting. *Journal of neurointerventional surgery*, 3 (2):177-181.
- Dumont TM, Sonig A, Mokin M, Eller JL, Sorkin GC, Snyder KV, Hopkins LN, Levy EI, Siddiqui AH. 2015. Submaximal Angioplasty for Symptomatic Intracranial Atherosclerosis A Prospective Phase I Study. *Clinical neurosurgery*, 62 (1):219.
- Edjlali M, Rodriguez-Regent C, Hodel J, Aboukais R, Trystram D, Pruvo JP, Meder JF, Oppenheim C, Lejeune JP, Leclerc X, Naggara O. 2015. Subarachnoid hemorrhage in ten questions. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 96 (7-8):657-666.
- Eyding J, Hölscher T, Postert T. 2007. Transkranielle Neurosonologie beim akuten Schlaganfall. *Deutsches Ärzteblatt*, 6:340-346.
- Famakin BM, Chimowitz MI, Lynn MJ, Stern BJ, George MG, Investigators WT. 2009. Causes and Severity of Ischemic Stroke in Patients With Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *Stroke*, 40 (6):1999-2003.
- FDA: US Food and Drug Administration: Narrowed Indications for Use for the Stryker Wingspan Stent System. FDA Safety Communication. Website zuletzt aufgerufen am 11. Oktober 2015. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm314600.html>.
- Fiehler J, Berlis A, Grond M, Knauth M, Hamann G, Kurre W Gemeinsame Stellungnahme vom 10. Oktober 2014 des Berufsverbands Deutscher Neuroradiologen (BDNR), der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR), der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) zur Nutzenbewertung von Stents zur Behandlung symptomatischer intrakranieller

- Stenosen, Kommentar zum Rapid Report des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durch BDNR, DGNR, DGN und DSG. <http://www.dsg-info.de/nachrichten/stellungnahmen-der-dsg/421-nutzenbewertung-von-stents-zur-behandlung-symptomatischer-intrakranieller-stenosen.html>.
- Fiehler JJ. 2014. Studies in intracranial stenting: we must not retire from the game of science. *Clinical Neuroradiology*, 24 (4):309.
- Fields JD, Liu KC, Barnwell SL, Clark WM, Lutsep HL. 2010. Indications and applications of arterial stents for stroke prevention in atherosclerotic intracranial stenosis. *Current cardiology reports*, 12 (1):20-28.
- Fiorella D, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Hanel RA, Woo H, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG. 2007. US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease - Periprocedural results. *Stroke*, 38 (3):881-887.
- Fiorella DJ, Turk AS, Levy EI, Pride GL, Jr., Woo HH, Albuquerque FC, Welch BG, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG. 2011. U.S. Wingspan Registry: 12-month follow-up results. *Stroke*, 42 (7):1976-1981.
- Fiorella DJ, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Pride GL, Woo HH, Welch BG, Niemann DB, Purdy PD, Aagaard-Kienitz B, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG. 2009. Target Lesion Revascularization After Wingspan Assessment of Safety and Durability. *Stroke*, 40 (1):106-110.
- Ford G, Freemantle N. 1999. ECASS-II: intravenous alteplase in acute ischaemic stroke. European Co-operative Acute Stroke Study-II. *The Lancet*, 353 (9146):65; author reply 67-68.
- Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, Lu M, Tilley BC, Broderick JP, Libman R, Levine SR, Brott T. 2000. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology*, 55 (7):952-959.
- Fujimoto M, Shobayashi Y, Takemoto K, Tateshima S, Vinuela F. 2013. Structural analysis for Wingspan stent in a perforator model. *Interventional neuroradiology*, 19 (3):271-275.
- Fujimoto M, Takao H, Suzuki T, Shobayashi Y, Mayor F, Tateshima S, Yamamoto M, Murayama Y, Vinuela F. 2014. Temporal correlation between wall shear stress and in-stent stenosis after Wingspan stent in swine model. *AJNR American journal of neuroradiology*, 35 (5):994-998.
- Garas SM, Huber P, Scott NA. 2001. Overview of therapies for prevention of restenosis after coronary interventions. *Pharmacology & therapeutics (Oxford)*, 92 (2-3):165-178.
- Gibo H, Carver CC, Rhoton AL, Jr., Lenkey C, Mitchell RJ. 1981. Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery. *Journal of neurosurgery*, 54 (2):151-169.
- Gomez CR, Orr SC. 2001. Angioplasty and stenting for primary treatment of intracranial arterial stenoses. *Archives of neurology (Chicago)*, 58 (10):1687-1690.
- Gomez CR, Misra VK, Campbell MS, Soto RD. 2000. Elective stenting of symptomatic middle cerebral artery stenosis. *AJNR American journal of neuroradiology*, 21 (5):971-973.
- Gorelick PB, Caplan LR, Hier DB, Parker SL, Patel D. 1984. Racial differences in the distribution of anterior circulation occlusive disease. *Neurology*, 34 (1):54-59.
- Gounis MJ, DeLeo MJr, Wakhloo AK. 2010. Advances in interventional neuroradiology. *Stroke*, 41 (2):81-87.
- Gress DR, Smith WS, Dowd CF, Van Halbach V, Finley RJ, Higashida RT. 2002. Angioplasty for intracranial symptomatic vertebrobasilar ischemia. *Neurosurgery*, 51 (1):23-27; discussion 27-29.

- Gröschel K, Schnaudigel S, Pilgram SM, Wasser K, Kastrup A. 2009. A systematic review on outcome after stenting for intracranial atherosclerosis. *Stroke*, 40 (5):340-347.
- Guo XB, Ma N, Hu XB, Guan S, Fan YM. 2011. Wingspan stent for symptomatic M1 stenosis of middle cerebral artery. *European journal of radiology*, 80 (3):356-360.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, Investigators E. 2008. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*, 359 (13):1317-1329.
- Henne-Bruns D, Kremer B, Dürig M. 2008. *Duale Reihe: Chirurgie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1104-1112.
- Hermann D, Steiner T, Diener H-C. 2010. *Vaskuläre Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 192-194, 251-253, 361-373.
- Hori E, Hayashi N, Hamada H, Masuoka T, Kuwayama N, Hirashima Y, Origasa H, Ohtani O, Endo S. 2007. A development of atheromatous plaque is restricted by characteristic arterial wall structure at the carotid bifurcation. *Surgical neurology*, 69 (6):586-590.
- Hossmann KA. 1994. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Annals of neurology*, 36 (4):557-565.
- Hufschmidt A. 2013. *Neurologie Compact: Für Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag, 96, 119-124.
- Husain T, Abbott CR, Scott DJA, Gough MJ. 1999. Macrophage accumulation within the cap of carotid atherosclerotic plaques is associated with the onset of cerebral ischemic events. *Journal of Vascular Surgery*, 30 (2):269-276.
- IQWiG: Rapid Report. N14-01. Intrakranielle Stents. Website zuletzt aufgerufen am 11. Oktober 2015. https://www.iqwig.de/download/N14-01_Kurzfassung_Rapid-Report_Intrakranielle-Stents.pdf.
- IQWiG: Arbeitspapier: GA15-02 Version 1.0. VISSIT-Studie und intrakranielle Stents in der Akutbehandlung 21.05.2015. Website zuletzt aufgerufen am 11. Oktober 2015. https://www.iqwig.de/download/GA15-02_Arbeitspapier_Kurzfassung_VISSIT-Studie-und-intrakranielle-Stents-in-der-Akutbehandlung.pdf.
- IQWiG: Neue Studie zeigt erneut: Mehr Schlaganfälle mit intrakraniellen Stents. VISSIT-Studie bestätigt Nutzenbewertung des IQWiG. Fallserien zeigen keine Unterschiede zwischen akuter und nicht akuter Behandlung. Website zuletzt aufgerufen am 11. Oktober 2015. <https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/neue-studie-zeigt-erneut-mehr-schlaganfaelle-mit-intrakraniellen-stents.6729.html>.
- Izumi T, Imamura H, Sakai N, Miyachi S. 2014. Angioplasty and stenting for intracranial stenosis. *Neurologia medico-chirurgica (Tokyo)*, 54 (1):46-53.
- Jaeger HJ, Mathias KD, Drescher R, Hauth E, Bockisch G, Demirel E, Gissler HM. 2001. Diffusion-weighted MR imaging after angioplasty or angioplasty plus stenting of arteries supplying the brain. *AJNR American journal of neuroradiology*, 22 (7):1251-1259.
- Jander S, Sitzler M, Schumann R, Schroeter M, Siebler M, Steinmetz H, Stoll G. 1998. Inflammation in high-grade carotid stenosis: a possible role for macrophages and T cells in plaque destabilization. *Stroke*, 29 (8):1625-1630.
- Jenkins J, Patel S, White C, Collins T, Reilly J, McMullan P, Grise M, Grant A, Ramee S. 2010. Endovascular stenting for vertebral artery stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 55 (6):538-542.
- Jennings LK. 2009. Variability in platelet response to the antiplatelet agents aspirin and clopidogrel: mechanisms, measurement, and clinical relevance. *Critical pathways in cardiology*, 8 (1):20-28.
- Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N. 2007. Comparison of elective stenting of severe vs moderate intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology*, 68 (6):420-426.

- Johnson JN, Haussen DC, Elhammady MS, Pao CL, Yavagal DR, Aziz-Sultan MA. 2014. Poor outcomes of elderly patients undergoing multimodality intra-arterial therapy for acute ischemic stroke. *Clinical neurology and neurosurgery*, 123:136-141.
- Jordan WD, Jr., Voellinger DC, Doblar DD, Plyushcheva NP, Fisher WS, McDowell HA. 1999. Microemboli detected by transcranial Doppler monitoring in patients during carotid angioplasty versus carotid endarterectomy. *Cardiovascular surgery (London, England)*, 7 (1):33-38.
- Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, Henry DA, Kopp A, Mamdani MM. 2009. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ Canadian Medical Association journal*, 180 (7):713-718.
- Kallmes DF, Do HM. 2007. Wherefore Wingspan? *AJNR American journal of neuroradiology*, 28 (6):997-998.
- Kallmes DF, Cloft HJ. 2008. How do we spin wingspan? *AJNR American journal of neuroradiology*, 29 (1):28-29.
- Kasner SE. 2006. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurology*, 5 (7):603-612.
- Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft HJ. 2006a. Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation*, 113 (4):555-563.
- Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI, Frankel MR, Howlett-Smith H, Hertzberg VS, Chaturvedi S, Levine SR, Stern BJ, Benesch CG, Jovin TG, Sila CA, Romano JG, Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial I. 2006b. Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID. *Neurology*, 67 (7):1275-1278.
- Klein G. *Zeitschrift für Gefäßmedizin* 2007 4(1), 4-10: Stentimplantation zur Behandlung intrakranieller Stenosen. Website zuletzt aufgerufen am 11. Oktober 2015. <http://www.kup.at/kup/pdf/6404.pdf>.
- Ko JK, Choi CH, Cha SH, Choi BK, Cho WH, Kang TH, Sung SM, Cho HJ, Lee TH. 2015. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for severe stenosis of the intracranial extradural internal carotid artery causing transient ischemic attack or minor stroke. *Interventional neuroradiology*, 21 (4):511-519.
- Kühn AL, Grunwald IQ. 2012. SAMMPRIS - Ein Blick hinter die Kulissen. *Der Radiologe*, Volume 52 (2):105-106.
- Kulcsar Z, Bonvin C, Lovblad KO, Gory B, Yilmaz H, Sztajzel R, Rufenacht D. 2010. Use of the enterprise intracranial stent for revascularization of large vessel occlusions in acute stroke. *Clinical neuroradiology*, 20 (1):54-60.
- Layton KF, Hise JH, Thacker IC. 2008. Recurrent intracranial stenosis induced by the Wingspan stent: comparison with balloon angioplasty alone in a single patient. *AJNR American journal of neuroradiology*, 29 (6):1050-1052.
- Leung TW, Yu SC, Wong KS. 2011. Have medical therapy and stenting been fairly compared? A repercussion upon termination of recruitment in the SAMMPRIS trial. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 6 (4):312-314.
- Levy EI, Horowitz MB, Koebe CJ, Jungreis CC, Pride GL, Dutton K, Purdy PD. 2001. Transluminal stent-assisted angioplasty of the intracranial vertebrobasilar system for medically refractory, posterior circulation ischemia: early results. *Neurosurgery*, 48 (6):1215-1221; discussion 1221-1223.
- Levy EI, Siddiqui AH, Crumlish A, Snyder KV, Hauck EF, Fiorella DJ, Hopkins LN, Mocco J. 2009. First Food and Drug Administration-Approved Prospective Trial of Primary

- Intracranial Stenting for Acute Stroke: SARIS (Stent-Assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke). *Stroke*, 40 (11):3552-3556.
- Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Pride L, Purdy P, Welch B, Woo H, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG, Fiorella DJ. 2007. Wingspan in-stent restenosis and thrombosis: incidence, clinical presentation, and management. *Neurosurgery*, 61 (3):644-650; discussion 650-651.
- Lippert H. 2000. *Lehrbuch Anatomie*. Fünfte Aufl. München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 470-473.
- Liu H, Lee DG, Jung SC, Koo HJ, Kim EH, Hwang SM, Kim BJ, Kim Y, Cho HJ, Kim MJ, Baek SH, Jeon SB, Kim JS, Suh DC. 2014. A Study Design to Evaluate Association between Smoking and Intracranial Atherosclerotic Stenosis. *Neurointervention*, 9 (2):89-93.
- Lovblad KO, Pluschke W, Remonda L, Gruber-Wiest D, Do DD, Barth A, Kniemeyer HW, Bassetti C, Mattle HP, Schroth G. 2000. Diffusion-weighted MRI for monitoring neurovascular interventions. *Neuroradiology*, 42 (2):134-138.
- Manninen HI, Rasanen HT, Vanninen RL, Vainio P, Hippelainen M, Kosma VM. 1999. Stent placement versus percutaneous transluminal angioplasty of human carotid arteries in cadavers in situ: Distal embolization and findings at intravascular US, MR imaging, and histopathologic analysis'. *Radiology*, 212 (2):483-492.
- Marks MP, Marcellus ML, Do HM, Schraedley-Desmond PK, Steinberg GK, Tong DC, Albers GW. 2005. Intracranial Angioplasty without stenting for symptomatic atherosclerotic stenosis: Long-term follow-up. *AJNR American journal of neuroradiology*, 26 (3):525-530.
- Martin A. 2011. *MEDI LEARN Skriptenreihe: Anatomie 3: ZNS Teil 2*. Vierte Aufl. Marburg: MEDI-LEARN Verlag, 40-42.
- Marzewski DJ, Furlan AJ, St Louis P, Little JR, Modic MT, Williams G. 1982. Intracranial internal carotid artery stenosis: longterm prognosis. *Stroke*, 13 (6):821-824.
- Masuoka T, Hayashi N, Hori E, Kuwayama N, Ohtani O, Endo S. 2010. Distribution of internal elastic lamina and external elastic lamina in the internal carotid artery: possible relationship with atherosclerosis. *Neurologia medico-chirurgica (Tokyo)*, 50 (3):179-182.
- Medscape: Deutschland, Neurologie, Eckert, N. Mehr Komplikationen nach Stent bei intrakranieller Stenose: „Wir dürfen nicht aufgeben“. Website zuletzt aufgerufen am 11. Oktober 2015. <http://www.medscapemedizin.de/artikelansicht/4903512>.
- Moossy J. 1966. Morphology, sites and epidemiology of cerebral atherosclerosis. *Research publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease*, 41:1-22.
- Morgan RA. 2010. *Handbook of Angioplasty and Stenting Procedures*. Springer Science and Business Media, 191.
- Moskopp D, Wassmann H. 2005. *Neurochirurgie- Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinärees Nachschlagewerk*. Stuttgart: Schattauer, 32.
- Moulakakis KG, Mylonas SN, Sfyroeras GS, Andrikopoulos V. 2008. Hyperperfusion syndrome after carotid revascularization. *Journal of vascular surgery*, 49 (4):1060-1068.
- Mühlbauer R, Eichler K. 2007. *Radiologie in Frage und Antwort*. Zweite Aufl. München: Elsevier, Urban und Fischer, 20-21.
- Nahab F, Kingston C, Frankel MR, Dion JE, Cawley CM, Mitchell B, Hammonds LP, Ayala L, Tong FC. 2013. Early aggressive medical management for patients with symptomatic intracranial stenosis. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 22 (1):87-91.
- Nahab F, Lynn MJ, Kasner SE, Alexander MJ, Klucznik R, Zaidat OO, Chaloupka J, Lutsep H, Barnwell S, Mawad M, Lane B, Chimowitz MI. 2009. NIH Multicenter Wingspan Intracranial Stent Registry Study Group. Risk factors associated with major

- cerebrovascular complications after intracranial stenting. *Neurology*, 72 (23):2014-2019.
- Nakamura M, Imaizumi K, Shigemi U, Nakashima Y, Kikuchi Y. 1976. Cerebral atherosclerosis in Japanese. Part 5: relationship between cholesterol deposition and glycosaminoglycans. *Stroke* (1970), 7 (6):594-598.
- Neumann-Haefelin D. 2014. Intrakranielle Stenose: Stent oder konservativ? Die Sicht des Neurologen. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie, VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT*, Krause & Pachernegg GmbH, Gablitz, 15 (1):20-22.
- Nicolaides AN, Kakkos S, Griffin M, Geroulakos G, Ioannidou E. 2006. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study. Nicolaides et al.: *EJVES* 2005; 30: 275-284. *European journal of vascular and endovascular surgery*, 31 (3):336.
- NIH: National Institute of Health. NIH Stroke Scale. Website zuletzt aufgerufen am 11. Oktober 2015. http://www.ninds.nih.gov/doctors/nih_stroke_scale.pdf.
- NINDS. 1995. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 333 (24):1581-1588.
- Okada H, Terada T, Tanaka Y, Tomura N, Kono K, Yoshimura R, Shintani A. 2015. Reappraisal of Primary Balloon Angioplasty without Stenting for Patients with Symptomatic Middle Cerebral Artery Stenosis. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 55 (2):133-140.
- Osborn AG. 1999. Diagnostic cerebral angiography. Second edition. Salt Lake City: Lippincott Williams & Wilkins, 57-58, 135-136, 153-156, 173-174.
- Papanagiotou P, Roth C, Walter S, Behnke S, Politi M, Fassbender K, Haass A, Reith W. 2010. Treatment of acute cerebral artery occlusion with a fully recoverable intracranial stent: a new technique. *Circulation*, 121 (23):2605-2606.
- Park S, Kim JH, Kwak JK, Baek HJ, Kim BH, Lee DG, Lee DH, Kim JS, Suh DC. 2013. Intracranial stenting for severe symptomatic stenosis: self-expandable versus balloon-expandable stents. *Interventional neuroradiology: journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*, 19 (3):276-282.
- Pfrendschuh M, Schölmerich J. 2004. Pathophysiologie Pathobiochemie. Zweite Aufl.: Elsevier Urban & Fischer, 378-381.
- Poon M, Badimon JJ, Fuster V. 2002. Overcoming restenosis with sirolimus: from alphabet soup to clinical reality. *The Lancet*, 359 (9306):619-622.
- Psychogios MN, Schramm P, Buhk JH, Xyda A, Groschel K, Jung K, Knauth M. 2010. Angiographic CT after intravenous contrast agent application: A noninvasive follow-up tool after intracranial angioplasty and stenting. *AJNR American journal of neuroradiology*, 31 (10):1886-1891.
- Qureshi AI, Al-Senani FM, Husain S, Janjua NA, Lanzino G, Lavados PM, Nguyen T, Raymond J, Shah QA, Suarez JJ, Suri MF, Tolun R. 2012. Intracranial angioplasty and stent placement after stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis (SAMMPRIS) trial: present state and future considerations. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, 22 (1):1-13.
- Rankin J. 1957. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scottish Medical Journal*, 2 (5):200-215.
- Rasmussen PA, Perl J, 2nd, Barr JD, Markarian GZ, Katzan I, Sila C, Krieger D, Furlan AJ, Masaryk TJ. 2000. Stent-assisted angioplasty of intracranial vertebrobasilar atherosclerosis: an initial experience. *Journal of neurosurgery*, 92 (5):771-778.
- Reigel MM, Hollier LH, Sundt TM, Jr., Piepgras DG, Sharbrough FW, Cherry KJ. 1987. Cerebral hyperperfusion syndrome: a cause of neurologic dysfunction after carotid endarterectomy. *Journal of vascular surgery*, 5 (4):628-634.

- Resch JA, Baker AB. 1964. Etiologic Mechanisms in Cerebral Atherosclerosis. Preliminary Study of 3,839 Cases. *Archives of neurology* (Chicago), 10:617-628.
- Ritz K, Denswil NP, Stam OC, van Lieshout JJ, Daemen MJ. 2014. Cause and mechanisms of intracranial atherosclerosis. *Circulation* (New York), 130 (16):1407-1414.
- Roth HJ. 2005. Interventionelle Behandlung intrakranieller Gefäßstenosen mittels ballongestützter Angioplastie und Implantation unbeschichteter und medikamentenbeschichteter Stentsysteme [Dissertation]. Aachen: Medizinische Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen.
- Rothwell PM. 2000. Carotid artery disease and the risk of ischaemic stroke and coronary vascular events. *Cerebrovascular diseases* (Basel, Switzerland), 10 Suppl 5:21-33.
- Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, Smith HA, Chimowitz MZ. 2000. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis. *AJNR American journal of neuroradiology*, 21 (4):643-646.
- Schäberle W. 2010. Ultraschall in der Gefäßdiagnostik: Therapieorientiertes Lehrbuch und Atlas. Dritte Aufl.: Springer.
- Schernthaler M. 2010. Multidetektor-Computertomographie bei Neurologischen Notfällen. Notfall + Rettungsmedizin, Zeitschrift für präklinische und innerklinische Notfallmedizin, 13:445–450.
- Schmidt RF, Lang F. 2007. Physiologie des Menschen. Dreißigste Aufl. Heidelberg: Springer.
- Sherman DG, Dyken ML, Jr., Gent M, Harrison JG, Hart RG, Mohr JP. 1995. Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders. An update. *Chest*, 108 (4 Suppl):444-456.
- Shin YS, Kim BM, Suh SH, Jeon P, Kim DJ, Kim DI, Kim BS, Kim KH, Heo JH, Nam HS, Kim YD. 2013. Wingspan stenting for intracranial atherosclerotic stenosis: clinical outcomes and risk factors for in-stent restenosis. *Neurosurgery*, 72 (4):596-604; discussion 604.
- Siddiq F, Vazquez G, Memon MZ, Suri MF, Taylor RA, Wojak JC, Chaloupka JC, Qureshi AI. 2008. Comparison of primary angioplasty with stent placement for treating symptomatic intracranial atherosclerotic diseases: a multicenter study. *Stroke*, 39 (9):2505-2510.
- Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. 2009. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *The American heart journal*, 157 (1):148 e141-145.
- Siller-Matula JM, Christ G, Lang IM, Delle-Karth G, Huber K, Jilma B. 2010. Multiple electrode aggregometry predicts stent thrombosis better than the vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation assay. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 8 (2):351-359.
- Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Bonanno E, Schwartz RS, Piepgras DG, Pistolese R, Ippoliti A, Holmes DR, Jr. 2004. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 292 (15):1845-1852.
- SSYLVA. 2004. The SSYLVA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVA): Study Results. *Stroke*, 35 (6):1388-1392.
- STRYKER: Neurovascular. Executive Summary: Wingspan Stent System Review. For consideration by the Neurological Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee. Website zuletzt aufgerufen am 11. Oktober 2015. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/NeurologicalDevicesPanel/UCM296520.pdf>.
- Szalay K. 2011. MEDI LEARN Skriptenreihe: Anatomie 4: Kopf und Hals: Hirnnerven. Vierte Aufl. Marburg: MEDI-LEARN Verlag, 50-51.

- Tadros RO, Spyris CT, Vouyouka AG, Chung C, Krishnan P, Arnold MW, Marin ML, Faries PL. 2012. Comparing the embolic potential of open and closed cell stents during carotid angioplasty and stenting. *Journal of Vascular Surgery*, 56 (1):89-95.
- Thijs VN, Albers GW. 2000. Symptomatic intracranial atherosclerosis: outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology*, 55 (4):490-497.
- Thijs VNV. 2000. Symptomatic intracranial atherosclerosis: outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology*, 55 (4):490.
- Tsumoto T, Terada T, Tsuura M, Matsumoto H, Masuo O, Yamaga H, Itakura T. 2005. Diffusion-weighted imaging abnormalities after percutaneous transluminal angioplasty and stenting for intracranial atherosclerotic disease. *AJNR American journal of neuroradiology*, 26 (2):385-389.
- Turan TN, Maidan L, Cotsonis G, Lynn MJ, Romano JG, Levine SR, Chimowitz MI, Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease I. 2009. Failure of antithrombotic therapy and risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis. *Stroke*, 40 (2):505-509.
- Turk AS, Levy EI, Albuquerque FC, Pride GL, Woo H, Welch BG, Niemann DB, Purdy PD, Aagaard-Kienitz B, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG, Fiorella D. 2008. Influence of Patient Age and Stenosis Location on Wingspan In-Stent Restenosis. *AJNR American journal of neuroradiology*, 29 (1):23-27.
- Vajda Z, Miloslavski E, Guthe T, Schmid E, Schul C, Albes G, Henkes H. 2010. Treatment of intracranial atherosclerotic arterial stenoses with a balloon-expandable cobalt chromium stent (Coroflex Blue): procedural safety, efficacy, and midterm patency. *Neuroradiology*, 52 (7):645-651.
- Vajda Z, Guthe T, Perez MA, Heuschmid A, Schmid E, Bazner H, Henkes H. 2011. Neurovascular in-stent stenoses: treatment with conventional and drug-eluting balloons. *AJNR American journal of neuroradiology*, 32 (10):1942-1947.
- Vajda Z, Guthe T, Perez MA, Kurre W, Schmid E, Bazner H, Henkes H. 2013. Prevention of intracranial in-stent restenoses: predilatation with a drug eluting balloon, followed by the deployment of a self-expanding stent. *Cardiovascular and interventional radiology*, 36 (2):346-352.
- Vajda Z, Schmid E, Guthe T, Klotzsch C, Lindner A, Niehaus L, Sperber W, Peters J, Arnold G, Bazner H, Henkes H. 2012. The modified Bose method for the endovascular treatment of intracranial atherosclerotic arterial stenoses using the Enterprise stent. *Neurosurgery*, 70 (1):91-101; discussion 101.
- van Beek AH, Claassen JA, Rikkert MG, Jansen RW. 2008. Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 28 (6):1071-1085.
- van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. 1988. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19 (5):604-607.
- Velat G, Hoh B, Levy E, Mocco J. 2010. Primary intracranial stenting in acute ischemic stroke. *Current cardiology reports*, 12 (1):14-19.
- Velican C. 1970. Studies on the age-related changes occurring in human cerebral arteries. *Atherosclerosis*, 11 (3):509-529.
- Weimar C, Goertler M, Rother J, Ringelstein EB, Darius H, Nabavi DG, Kim IH, Benemann J, Diener HC, Group SS. 2008. Predictive value of the Essen Stroke Risk Score and Ankle Brachial Index in acute ischaemic stroke patients from 85 German stroke units. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 79 (12):1339-1343.
- Weimar CC. 2009. The Essen stroke risk score predicts recurrent cardiovascular events: a validation within the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Stroke (1970)*, 40 (2):350-354.

- Wittkugel O, Rosenkranz M, Burckhardt D, Niessen WD, Espersen T, Zeumer H, Fiehler J, Grzyska U. 2009. [Long-term outcome after endovascular treatment of high-risk patients with recurrently symptomatic intracranial stenoses of the posterior circulation]. *RöFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 181 (8):782-791.
- Wityk RJ, Lehman D, Klag M, Coresh J, Ahn H, Litt B. 1996. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke*, 27 (11):1974-1980.
- Wojak JC, Dunlap DC, Hargrave KR, DeAlvare LA, Culbertson HS, Connors JJ. 2006. Intracranial Angioplasty and Stenting: Long-Term Results from a Single Center. *AJNR American journal of neuroradiology*, 27 (9):1882-1892.
- Yu SC, Leung TW, Lee KT, Wong LK. 2014. Learning curve of Wingspan stenting for intracranial atherosclerosis: single-center experience of 95 consecutive patients. *Journal of neurointerventional surgery*, 6 (3):212-218.
- Zaidat OO. 2009. Periprocedural management of patients with endovascular treatment of intracranial atherosclerotic disease. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, 19 Suppl 1:35-38.
- Zaidat OO, Chimowitz M. 2008. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis - Reply. *Neurology*, 71 (14):1124-1125.
- Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, Chaloupka J, Lutsep H, Barnwell S, Mawad M, Lane B, Lynn MJ, Chimowitz M. 2008. NIH Multi-center Wingspan Intracranial Stent Registry Study Group. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis. *Neurology*, 70 (17):1518-1524.
- Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M, Wakhloo A, Gupta R, Kirshner H, Megerian JT, Lesko J, Pitzer P, Ramos J, Castonguay AC, Barnwell S, Smith WS, Gress DR. 2015. Vissit Trial Investigators. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 313 (12):1240-1248.
- Zhao JJ, Kalaskar D, Farhatnia Y, Bai XX, Bulter PE, Seifalian AM. 2014. Intracranial Stents Past, Present and the Future Trend: Stents Made with Nano-particle or Nanocomposite Biomaterials. *Current Medicinal Chemistry*, 21 (37):4290-4299.
- Zhao ZW, Deng JP, He SM, Qin HZ, Gao L, Gao GD. 2009. Intracranial angioplasty with Gateway-Wingspan system for symptomatic atherosclerotic stenosis: preliminary results of 27 Chinese patients. *Surgical neurology*, 72 (6):607-611; discussion 611.

Anhang

A Standard Operating Procedure „Bildgebung bei V.a. akuten ischämischen Schlaganfall“ der Klinik für Neurologie und der Sektion Neuroradiologie des UKJ (Stand 10.07.2011)

Vorgehen innerhalb der ersten 4,5h nach Symptombeginn

- Initial CCT + CT-Angiographie + CT-Perfusion mit Indikationsstellung für weitere Akuttherapie (syst. Lyse, mechanische Rekanalisation); **cave:** schwere Niereninsuffizienz, Hyperthyreose
- bei unklaren Befunden (Diskrepanz klinische Symptomatik vs. CT-Befund, nachgewiesener vertebro-basilärer Verschluss etc.) **umgehend Rücksprache mit Neuroradiologie/ Neurologie wegen cMRT** (ggf. verkürztes Protokoll, evtl. nur DWI, Hirnstamm T₂ etc.)
- nach systemischer Lyse: innerhalb von 24h nach Behandlung cMRT (GAIN-Protokoll), sofortiges Kontroll-CCT bei Lyse-Komplikationen
- nach lokaler Lyse/ mech. Rekanalisation: innerhalb von 24h nach Behandlung cMRT (GAIN-Protokoll), bei Komplikationen postinterventionell Kontroll-CT

Vorgehen bei Symptombeginn >4,5h

- primär cMRT (GAIN-Protokoll: Diff, T₂*, FLAIR, TOF-MRA intrakraniell, MR-Perfusion, MRA-cervical, bei V.a. Hirnstamm-Ischämie: Dünnschicht-T₂)
- bei MRT-Kontraindikationen: CCT mit CT-Angiographie + CT-Perfusion

Sonderfälle

- wahrscheinlicher V.a. Basilaristhrombose/ instabiler o. unruhiger Patient: individuelle Entscheidung über initiale Bildgebung (cMRT oder CCT + CT-Angiographie + CT-Perfusion)
- Primär nur CCT: Patienten mit bekannter Kontraindikation gegen Lyse/ Intervention, bekannte schwere Demenz/ vorbestehende schwere funktionelle Beeinträchtigung (mRS \geq 3), schwere Komorbidität, Alter >80 J.

B Standard Operating Procedure zur Behandlung von Stenosen der A. carotis interna (Neuroradiologie, Gefäßchirurgie, Neurologie - UK Jena), Stand 10.07.2011

Diagnostik

- neurologischer Befund
- extrakranielle Doppler-/ Duplex-Sonographie, Bestimmung Stenosegrad entsprechend DEGUM-Kriterien
- transkranielle Doppler-/ Duplex-Sonographie
- MRA (ggf. CTA) mit intra- und extrakranieller Gefäßrekonstruktion
- cMRT mit DWI, FLAIR oder T₂, T₂*, evtl. Perfusion und T₁ KM (ggf. CCT mit Perfusion), innerhalb der letzten 48h muss zumindest eine aktuelle DWI vorliegen

Indikation

Symptomatische Karotisstenose:

(NASCET, ECST)

- $\geq 70\%$ (Duplex-Sonographie)
- Symptomatik: ipsilaterale Amaurosis fugax/ Retinaischämie, ipsilaterale hemisphärische Symptome als TIA oder bei akutem Hirninfarkt, subakuter ipsilateraler Hirninfarkt
- Intervention < 14 Tage nach Ereignis anstreben

Asymptomatische Karotisstenose:

(ACAS, ACST, in Vorbereitung für SPACE 2)

- $\geq 80\%$ (Duplex-Sonographie)

Entscheidungskriterien 1. Ordnung:

- Lebenserwartung > 5 Jahre
- Männer
- Frauen ≤ 70 Jahre
- Nachgewiesene rasche Stenoseprogredienz ($> 10\%$ / Jahr)

Entscheidungskriterien 2. Ordnung:

- ulzerierte/ unregelmäßig begrenzte Plaques
- zerebrale Bildgebung: ipsilaterale, vermutlich ischämische Herde
- multilokuläre hochgradige Stenosen

Therapiealternativen

(CREST, SPACE)

Behandlung von Risikofaktoren (medikamentös, Lebensstil, hier nicht näher ausgeführt)

Enderarteriektomie (CEA)

- Patienten > 70 Jahre
- Gefäßelongation
- extreme Verkalkung (CTA, Duplex-Sonographie)
- bestehende Niereninsuffizienz

Stent-gestützte Angioplastie (CAS)

- Patienten < 65 Jahre
- kontralaterale hochgradige ($\geq 80\%$) ACI-Stenose oder –verschluss, „Tandemstenose“
- vorherige CEA, nach Hals-Radiatio
- überdurchschnittlich hohes kardiopulmonales OP-Risiko

Cave:

- prinzipiell Vorstellung beider Verfahren als mögliche Therapien, jedoch **Aufklärung über eventuelle Überlegenheit** (=geringere peri-/postoperative Komplikationsrate) eines Verfahrens anhand der oben genannten Selektionskriterien **mit entsprechender Therapieempfehlung**
- „Sonderfall“ 65-70 Jahre ohne weitere Selektionskriterien: Vorstellung beider Therapieverfahren, Aufklärung über wahrscheinliche Gleichwertigkeit der Verfahren, keine präferentielle Therapieempfehlung, individuelle Entscheidung aller Beteiligten (Patient, Fachdisziplin)

Prozedere

CEA-operative Therapie

- perioperative Medikation: ASS 100mg
- Clopidogrel 5 Tage präoperativ absetzen (Ausnahme „akute“ Indikation, Notwendigkeit Clopidogrel nach PTCA)
- Intraoperativ 200 I.E. Heparin/kg KG, nach Rekonstruktion vollständige Antagonisierung
- **stets** intraluminaler Shunt mit Abklemmzeit < 2 Minuten
- befundgerechte Auswahl des Rekonstruktionsverfahrens (Direktnaht, Patch, Eversion, V-Y-Plastik etc.)
- postoperativ intensivtherapeutische Überwachung

- am OP-Tag 100mg ASS + niedermolekulares Heparin (Thromboseprophylaxe)
- ASS 100mg/d als Dauermedikation
- Duplex-Sonographische Kontrolle postoperativ und nach 3, 6, 12 und 24 Monaten

CAS-endovaskuläre Therapie

- Anästhesie-Standby für RR-Management und Herzrhythmus-Unterstützung
- Protektionsfilter mit vereinfachter Technik (siehe Mayer et al., CVIR, 2008)
- selbst-expandierbarer closed-cell Stent, Nachdilatation

Präprozedurales Management

spätestens am Vortag des Eingriffs:

- ASS-Loading mit 500mg i.v. (nicht bei vorbestehender oraler Medikation) + Clopidogrel-Loading mit 1 x 450mg unmittelbar nach Aufnahme; Monoembolex 1 x 8.000 I.E. s.c. am Vorabend (ggf. alternativ UFH 1.000 I.E./h i.v.)
- Thrombozytenfunktionsmessung frühestens 6h nach Loading

Postprozedurales Management

- Heparin absetzen (Ausnahme: andere Indikation)
- 24h Überwachung
- RR niedrignormal (Ziel: $\leq 120-140/80-90$ mmHg) für 14d (Selbstmessung/ durch Hausarzt)
- cMRT-Kontrolle (DWI, FLAIR, T₂*) innerhalb 12-48h
- ASS 100mg/d + Clopidogrel 75mg/d für 3 Monate (bei Falithrom®: Clopidogrel für 4 Wo.)
- ASS 100-300mg/d (je nach Thrombozytenfunktionsmessung) auf Dauer
- Duplex-Sonographische Kontrollen postinterventionell und nach 3, 6, 12 und 24 Monaten

C Standard Operating Procedure zur endovaskulären Rekanalisation von intrakraniellen Gefäßverschlüssen (Klinik für Neurologie/ Sektion Neuroradiologie/ ZNA/ ZAI), Stand 12/2011

Es handelt sich um einen akuten Notfall. Primäres Ziel ist es, durch eine rasche Rekanalisation des Gefäßes die Hirnschädigung bei dem Patienten gering zu halten. Dies impliziert höchste Geschwindigkeit bei allen Beteiligten.

Indikation zur endovaskulären Rekanalisation

- akuter ACI-, Karotis-T- und M1-Verschluß, Basilaristhrombose; Einzelfallentscheidung bei proximalem M2-Verschluß, PCA-, ACA- und VA-Verschluß
- unklares Zeitfenster/ > 6h, > 75 J.: Einzelfallentscheidung mit Berücksichtigung von DWI/PWI-Mismatch, Ausmaß der Infarktdemarkierung in DWI und FLAIR, Blutungsresiduen, Co-Morbiditäten

Vorgehen in der ZNA

- Bei V.a. Schlaganfall umgehende Verständigung des diensthabenden Neurologen durch ZNA-Arzt
- Neurologe meldet Bildgebung an (324777; ggf. wird in offensichtlichen Fällen bereits der neuroradiologische Hintergrund mitinformiert)
- großer peripherer venöser Zugang (Blutabnahme, KM-Gabe, ggf. Narkose); kein ZVK jugulär oder subclaviculär
- Labor: incl. Multiplate®, wenn Vormedikation bekannt oder zu vermuten

Während Imaging

- s. SOP Stroke-Bildgebung
- proximaler Gefäßverschluß → sofortige Information durch Rad/ Neurorad an diensthabenden Neurologen/ OA, in offensichtlichen Fällen sollte dieser beim Pat. bleiben, Information des neuroradiologischen Hintergrundes
- Therapieentscheidung am CT/ MRT mit Neurologie und Neuroradiologie
- Angiographiegerät bereit machen, Schwester (Rufbereitschaft) verständigen
- Anästhesie (Stroke-Notfall) rufen (primär 323125), Reservierung des NITS-Bettes

Systemische Therapie direkt nach Imaging/Vorbereitung Intervention

- bei fehlenden Kontraindikationen (*s. SOP syst. Thrombolyse*) mit systemischer Lyse beginnen (Verzicht darauf nur im Einzelfall nach Rücksprache mit OA Neurologie)
- bei dtl. Verschlechterung: Kontroll-Bildgebung
- keine ZVK-Anlage (s.o.), weitere Zugänge, ggf. femoral, von der Neuroradiologie zu legen

Narkose

- ist in der Regel erforderlich, entscheidet Neuroradiologie, rasche Umsetzung!!!
- Intubation durch BD in der Angiographie oder ZNA (nicht zurück auf NITS!)
- i.a. Blutdruckmessung, wenn ohne Zeitverlust möglich, sonst durch Armmanchette, ggf. arterielle Punktion femoral durch Neuroradiologie
- systolischen Blutdruck von 160-180mmHg anstreben
- Temperatur: Normothermie/ geringe Hypothermie anstreben, keine aktive Erwärmung des Patienten
- Blasen-Dauerkatheter

Endovaskuläre Therapie

- Kurze Besprechung des geplanten Vorgehens (insbes. Thrombolytika und GPIIb/IIIa-Antagonisten mit OA Neurologie unter Berücksichtigung von Vormedikation, Zeitfenster, Bildgebung etc.)
- mechanische (vorzugsweise) Rekanalisation (*s. Anleitung endovask. Rekanal.*)
- ggf. Rückspr. Neurorad/ Neurologie über weiteren Interventionsverlauf

Postinterventionell

- Kontroll-Bildgebung sofort -24h (cMRT o. cCT), Initiierung durch Neurorad
- Patientenübergabe durch Neuroradiologie an Dienstarzt Neurologie (pers./tel.)
- schriftliches Protokoll durch Neuroradiologie und Vorschlag für weitere Behandlung (Antikoagulation und Thrombozytenhemmung), Blutdruckgrenzen (Restverschlüsse/ Hyperperfusion), Kontrollunters. (Imaging/ Multiplate etc.)
- Rückspr. Neurologie-Dienstarzt mit OA Neurologie über weitere Behandlung

Einschränkung/ Qualitätssicherung

- Im Einzelfall kann von o.g. Schema abgewichen werden, Gründe hierfür sind interdisziplinär zu besprechen und zu protokollieren
- Dokumentation des Zeitverbrauchs in allen Stationen (*Checkliste zu erstellen*)
- Höhere Transparenz/ bessere Qualitätseinschätzung durch Teilnahme an ENDOSTROKE-Register

Noch zu klärende Punkte

- konkretere Beschreibung des interventionellen Vorgehens (Angabe einer maximalen Interventionsdauer?, Festlegung der Anzahl von Versuchen zur Passage des Thrombus?), ...

D Angiographie-/Interventionsprotokoll Neuroradiologie/IDIR

ANGIOGRAPHIE-/INTERVENTIONSPROTOKOLL NEURORADIOLOGIE/ IDIR

Name, Vorname: geboren am:

Interventionsdatum:

Beginn: Ende:

Arzt1: Arzt2:

Instrumentation: MTRA:

Zugang 1 art. ☐ ven. ☐ Arm ☐ Bein ☐ re ☐ li ☐ Schleuse ☐F DV ☐VS ☐

Zugang 2 art. ☐ ven. ☐ Arm ☐ Bein ☐ re ☐ li ☐ Schleuse ☐F DV ☐VS ☐

Verabreichte Substanzen:

LA Heparin

KM Tirofiban

ASS Nimodipin

Sonstige

Intervention (Lokalisation/PTA/PTAS/etc.):

Postinterventionelle Anordnungen:

Druckverband strenge Bettruhe/ Entfernung durch Stationsarzt

☐ ausreichend orale/ intravenöse Flüssigkeit

☐ Plättchenhemmung ASS mg/d für Monate

Clopidogrel mg/d für Monate

☐ Loading dose mg

Tirofiban ml/h

☐ Beendigung h nach Clopidogrel-Preloading

☐ Antikoagulation für Monate

☐ Nimodipin i.a. mg/h Gefäß

☐ Perchlorat

☐ Sonst. Medikamente

☐ Intensivüberwachung

☐ hyperperfusionsgefährdet (Verwirrtheit, Kopfschmerzen); klein./RR-Monitoring über 14 d

☐ RR-Grenzen max-min (systol. mmHg)

Bildgebung	<input type="checkbox"/>	MRT-Stroke	Zeitpunkt		
	<input type="checkbox"/>	CCT nativ	<input type="checkbox"/>	CT-Perfusion	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	FKDS	<input type="checkbox"/>	TCD	<input type="checkbox"/>
					CTA
					DSA

Sonstige Untersuchungen

Labor	<input type="checkbox"/>	Kreatinin	<input type="checkbox"/>	TSH	<input type="checkbox"/>	T3/T4
	<input type="checkbox"/>	Impedanz-Aggregometrie			<input type="checkbox"/>	VASP

Sonstige Anordnungen (bspw. regelmäßige Kontrolle der Punktionstelle etc.)

Jena, den (Datum)

Unterschrift Interventionalist

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Karikatur nachempfunden aus der Zeitschrift “Radiologe” publiziert am 01.02.2012 unter dem Titel „Besteht Hoffnung für die Stent-Angioplastie?“.....	13
Abbildung 2: Seitenansicht zum extraduralen Verlauf der zuführenden Hirnarterien (A. vertebralis dextra und A. carotis communis dextra), nachempfunden dem Neuroanatomie-Malatlas Tafel 9-2 (Diamond et al. 2003).	16
Abbildung 3: Der intrakranielle Verlauf der A. carotis interna, Zeichnung nach dem Neuroanatomie-Malatlas Tafel 9-1 (Diamond et al. 2003).	17
Abbildung 4: Der Circulus arteriosus cerebri, Darstellung basierend auf einer Abbildung im Neuroanatomie-Malatlas Tafel 9-3 (Diamond et al. 2003).	18
Abbildung 5: Schematische Darstellung einer Stenose der A. carotis interna mittels Duplex-Sonographie, nachempfunden einer Abbildung aus der Dualen Reihe Chirurgie S.1105 B-7.5 (Henne-Bruns et al. 2008).	29
Abbildung 6: (a) Wingspan™ Stent-System, (b) entfalteter Wingspan™ Stent, (c) Gateway™ PTA-Ballon (aus Stryker Neurovascular Executive Summary-Wingspan Stent System Review).	40
Abbildung 7: Verfahrensschritte der Applikation des Wingspan™ Stents, entnommen der Gebrauchsanweisung der Herstellerfirma zum Wingspan™ Stent-System mit Gateway™ PTA-Ballon-Katheter: (a) Vorschieben des Führungsdrahtes, (b) Ausrichten des Stents vor Freisetzung, (c) Positionierung des Stents, (d) freigesetzter Stent.....	53
Abbildung 8: DSA-Bildserie zur Fallvignette, Darstellung des Interventionsverlaufes einer sekundärprophylaktischen PTAS mit Wingspan™ Stent bei einer symptomatischen hochgradigen intraduralen Stenose der ACI links (a-d) sowie der Befunde der Kontrolluntersuchung (e-f).....	58
Abbildung 9: (a) Stationäre medikamentöse Behandlung mit Antihypertensiva, (b) Verteilung des BMI innerhalb der Patientengruppe (Patientenzahl, Anteil in %).	71
Abbildung 10: Postinterventioneller Residualstenosegrad, unterteilt nach erfolgter Ballonnachdilatation des einliegenden Wingspan™ Stents (Boxplots).....	82
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für das Auftreten einer In-Stent Restenose.	100
Abbildung 12: Wahrscheinlichkeit des Auftretens neuer Schlaganfälle nach Entlassung aus der stationären Behandlung.	103
Abbildung 13: Überlebensanalyse nach Intervention mit Wingspan™ Stent-Applikation. .	104

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erfasste Interventionskomplikationen mit Wingspan™ Stents am UKJ.	43
Tabelle 2: Modifizierte Rankin-Skala.	64
Tabelle 3: NIHSS nach dem National Institute of Health, modifiziert und übersetzt.	65
Tabelle 4: Ermittlung der Schlaganfallschwere mittels NIHSS.	66
Tabelle 5: Einschätzung des Outcomes mittels mRS.	66
Tabelle 6: Essen Stroke Risk Scale.	67
Tabelle 7: Überblick zur Analysegruppe.	69
Tabelle 8: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Intervention.	70
Tabelle 9: Häufigkeit der Risikofaktoren in der Patientengruppe.	72
Tabelle 10: Ausmaß des Schlaganfalls zum Symptomzeitpunkt.	74
Tabelle 11: Ausmaß der funktionellen Einschränkung zum Symptomzeitpunkt.	75
Tabelle 12: Präinterventionelle Symptomatik nach Häufigkeit sortiert.	75
Tabelle 13: In der nicht-invasiven Bildgebung (cCT und cMRT) detektierte pathologische Befunde in Bezug auf die Gefäßlokalisation.	77
Tabelle 14: In der invasiven Bildgebung (DSA) detektierte pathologische Befunde in Bezug auf die Gefäßlokalisation.	78
Tabelle 15: Verteilung akuter Gefäßverschlüsse und subakuter Gefäßstenosen zwischen vorderem und hinterem Stromgebiet.	79
Tabelle 16: Stenosegrad vor Intervention im vorderen und hinteren Stromgebiet.	79
Tabelle 17: Residualstenose nach Intervention mit Wingspan™ Stent-Angioplastie.	81
Tabelle 18: Veränderung von NIHSS und mRS (präinterventionell zu postinterventionell) bei positivem Infarktnachweis nach Intervention (n=15).	87
Tabelle 19: Risikoprofil der Patienten (unter Anwendung des ESRS) in Abhängigkeit von Schlaganfallauftreten sowie Schlaganfallschwere nach Intervention.	89
Tabelle 20: Vergleich NIHSS zum Symptomzeitpunkt und Entlassungszeitpunkt.	94
Tabelle 21: Vergleich mRS-Werte bei Aufnahme, zur Entlassung sowie zum Nachuntersuchungszeitpunkt.	94
Tabelle 22: Analyse des Einflusses eines akuten oder subakuten Gefäßevents auf das postinterventionelle Outcome.	97
Tabelle 23: Einfluss des Interventionszeitpunktes (innerhalb von 30 Tagen bzw. mehr als 30 Tage nach Symptombeginn) auf das postinterventionelle Outcome.	97
Tabelle 24: Vorkommen von In-Stent Restenosen bezogen auf die anatomische Lokalisation.	101

Lebenslauf

Stephanie Christina Löck, geb. Schindhelm

Persönliche Angaben

Geboren am	11. Mai 1987 in Rodewisch
Anschrift	Wallotstraße 3 01307 Dresden
Nationalität	deutsch
Familienstand	verheiratet
E-Mail	stephanie.schindhelm@gmx.de
Telefon	0151/14479785

Hochschulstudium

06/2013	Erhalt der Approbationsurkunde als Ärztin
04/2013	Abschluss des Humanmedizinstudiums Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der Friedrich-Schiller-Universität Jena Abschluss: Staatsexamen mit der Gesamtnote sehr gut (1,5)
10/2006 - 09/2013	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
08/2012 - 09/2013	Prüfungsvorbereitung und Fortführung der Promotionsarbeit
08/2011 - 07/2012	Praktisches Jahr
10/2008 - 07/2011	Klinisches Studium an der Universität Jena
10/2006 - 09/2008	Vorklinisches Studium an der Universität Jena Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (09/2008) Abschluss: Staatsexamen mit der Note sehr gut (1,5)

Praktische Erfahrung

10/2006 - 09/2013	Verschiedene Praktika und Famulaturen im Bereich der Inneren Medizin und Frührehabilitation, Neurologie, Neuroradiologie und Psychiatrie
08/2011 - 12/2011	1. Tertial des Praktischen Jahres, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sowie Allgemein- und Viszeral- chirurgie am Universitätsklinikum Jena
12/2011 - 03/2012	2. Tertial des Praktischen Jahres, Neurologie am Universitätsklinikum Jena

03/2012 - 07/2012 3. Tertial des Praktischen Jahres,
Innere Medizin, Abteilung für Nephrologie
am Universitätsklinikum Jena
seit 11/2013 Assistenzärztin am Universitätsklinikum Dresden
in der Klinik für Psychotherapie und Psychosomatische Medizin
in Weiterbildung zur Fachärztin für Psychosomatische Medizin und
Psychotherapie

Im Studium belegte Wahlfächer

- Diagnostische Radiologie: Ultraschallbildgebung der Halsweichteile und der Schilddrüse
- Neuroradiologie: Die häufigsten neuroradiologisch relevanten Krankheitsbilder und Einführung in die Methodik
- Psychiatrie und Psychotherapie des Kinder- und Jugendalters
- Psychosomatische Medizin: Kunst und Psychosomatik
- Spezielle Rechtsmedizin

Freiwilliges Soziales Jahr

09/2005 - 08/2006 Integrative Kindertagesstätte „Tausendfüßler“ der Arbeiterwohlfahrt
Neuhaus am Rennweg

Schulbildung

09/1997 - 07/2005 Staatliches Gymnasium Neuhaus am Rennweg
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
mit der Gesamtnote sehr gut (1,0)

Weitere Qualifikationen

Sprachkenntnisse fließende Englischkenntnisse und Latein
Strahlenschutzkurs 06/2011 Grundkurs Strahlenschutz in der Medizin gemäß RÖV
EDV 06/2009 Teilnahme an Microsoft Access Lehrgang

Jena, 29.10.2015

Stephanie Löck

Danksagung

Ein herzliches Dankeschön gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Thomas E. Mayer und meinem Fachbetreuer Dr. Andreas Ragoschke-Schumm für die fachkundige Unterstützung und wissenschaftliche Begleitung der Arbeit. Durch sie bekam ich die einmalige Chance, ein faszinierendes Fachgebiet von theoretischer und praktischer Seite her kennen zu lernen. In schöner Erinnerung wird auch die Reise zum Neuroradiologie-Kongress nach Bologna bleiben, was für mich eine besondere Erfahrung darstellte. Ein besonderer Dank gilt auch Frau Seeling, die immer ein offenes Ohr für Sorgen und Nöte ihrer Neuroradiologie-Doktorandinnen hatte und mit deren sympathischer, hilfreicher Unterstützung so manches organisatorische Problem gelöst werden konnte. Es ist weiterhin zu erwähnen, dass die Sammlung des zu großen Teilen interdisziplinären Datenmaterials nur durch die partnerschaftliche Kooperation mit der Neurologie und Neurochirurgie möglich wurde. Meinem Ehemann Steffen gilt ein herzliches Dankeschön für die geduldige emotionale Begleitung und seine tatkräftige Unterstützung mit Fachwissen hinsichtlich der statistischen Auswertungen und der Erstellung der Grafiken. Meinem Vater Andreas Schindhelm danke ich für die Hilfe bei der Erarbeitung des Herzstücks der Datenbank und die Ideen zum Aufbau der Access Datenbank. Auch Stefanie List, die die Ansätze der Datenbank fortführte und mit der ich in regem Austausch stand, möchte ich für die gemeinsame Zusammenarbeit danken. Meinem langjährigen Schulfreund Mathias Schmidt gebührt Dank für das Korrekturlesen der Arbeit und der akribischen Suche nach Rechtschreibfehlern. Meiner Familie sowie meinen Freundinnen und Freunden danke ich für all die motivierenden und ermutigenden Nachfragen, wie es denn über all die Jahre um die Doktorarbeit bestellt war. Nicht zu vergessen bleibt die Unterstützung seitens meiner Arbeitskollegen/Innen und Vorgesetzten am Universitätsklinikum Dresden, die viel Verständnis für Urlaubs- und Rufbereitschaftsdienst-Wünsche meinerseits aufbrachten und mich anspornten, die Promotion zum Abschluss zu bringen. Die letzte Stelle der Danksagung möchte ich meiner Supervisorin Astrid von Friesen widmen, die mich an ihren Erfahrungen im Bereich der Schriftstellerei teilhaben ließ und mir Mut bei der Fertigstellung der Promotionsschrift zusprach.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. Thomas E. Mayer, Dr. Andreas Ragoschke-Schumm, PD Dr. Steffen Löck und Andreas Schindhelm,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 29.10.2015

Stephanie Löck